

# РОССИЙСКИЙ **Журнал**

Издается при поддержке Российского общества по изучению боли

Научно-практический журнал



1 '2010

**В номере:**

**Биопсихосоциальная модель  
и хроническая боль**

**Анализ медленных колебаний ритма  
у пациентов с болевым синдромом  
в области грудной клетки**

**Клиническое наблюдение:  
случай смешанной периферической  
и центральной невропатической боли**

**Обозрение материалов XIV конгресса  
Международного общества головной боли,  
Филадельфия, 10—13 сентября 2009 г.**

# РОССИЙСКИЙ ЖУРНАЛ БОЛИ

Издается при поддержке Российского общества по изучению боли

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

**ЯХНО Николай Николаевич** (главный редактор) — д.м.н., профессор, академик РАМН, директор клиники нервных болезней им. А.Я. Кожевникова, зав. кафедрой нервных болезней Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова

**Алексеев Валерий Владимирович** — д.м.н., профессор кафедры нервных болезней Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова

**Данилов Андрей Борисович** — д.м.н., профессор кафедры нервных болезней факультета последипломного профессионального обучения Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова

**Древаль Олег Николаевич** — д.м.н., профессор, зав. кафедрой нейрохирургии Российской медицинской академии последипломного образования

**Крупина Наталия Александровна** (ответственный секретарь) — д.б.н., главный научный сотрудник лаборатории патофизиологии нервной системы УРАМН НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН

**Крыжановский Георгий Николаевич** — д.м.н., профессор, академик РАМН, руководитель отдела общей патологии УРАМН НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН

**Кукушкин Михаил Львович** (зам. главного редактора) — д.м.н., профессор, зав. лабораторией патофизиологии боли УРАМН НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН

**Майчук Елена Юрьевна** — д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней №1 Московского государственного медико-стоматологического университета

**Мейзеров Евгений Емельянович** — д.м.н., директор Института рефлексотерапии Федерального научного клинико-экспериментального центра традиционных методов диагностики и лечения Минздравсоцразвития РФ

**Осипова Надежда Анатольевна** — д.м.н., профессор, руководитель отделения анестезиологии и реанимации Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена

**Подчуфарова Екатерина Владимировна** (ответственный секретарь) — к.м.н., ассистент кафедры нервных болезней Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова

**Рабинович Соломон Абрамович** — д.м.н., профессор, зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии, проректор Московского государственного медико-стоматологического университета

**Решетняк Виталий Кузьмич** — д.м.н., профессор, чл.-корр. РАМН, зам. директора УРАМН НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН

**Табеева Гюзель Рафкатовна** (зам. главного редактора) — д.м.н., профессор, зав. отделом неврологии и клинической нейрофизиологии, профессор кафедры нервных болезней лечебного факультета Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

**Амелин Александр Витальевич** — д.м.н., профессор кафедры неврологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.П. Павлова, зав. лабораторией нейрофизиологии и фармакологии боли Института фармакологии им. А.В. Вальдмана

**Беляев Анатолий Федорович** — д.м.н., профессор, зав. кафедрой восстановительной медицины Владивостокского государственного медицинского университета

**Благодарный Л.А.** — д.м.н., профессор кафедры проктологии Российской медицинской академии последипломного образования

**Грачев Сергей Витальевич** — д.м.н., профессор, академик РАМН, проректор Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова, зав. лабораторией экстремальных состояний НИЦ Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова

**Иваничев Георгий Александрович** — д.м.н., профессор, зав. кафедрой неврологии и рефлексотерапии Казанской государственной медицинской академии

**Ивашкин Владимир Трофимович** — д.м.н., профессор, академик РАМН, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова

**Игнатов Юрий Дмитриевич** — д.м.н., профессор, академик РАМН, директор Института фармакологии 1-го Санкт-Петербургского государственного медицинского университета

**Косов Игорь Семенович** — д.м.н., профессор, зав. лабораторией клинической физиологии и биомеханики ЦИТО

**Назаров Вячеслав Михайлович** — д.м.н., профессор кафедры дистантного образования (неврология, нейрохирургия) Военно-медицинского института ФПС РФ, председатель Нижегородского общества по изучению боли

**Насонов Евгений Львович** — д.м.н., профессор, академик РАМН, директор Института ревматологии РАМН

**Новиков Георгий Андреевич** — д.м.н., профессор, президент Общероссийского общественного движения «Медицина за качество жизни»

**Овечкин Алексей Михайлович** — д.м.н., профессор, зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова

**Смулевич Анатолий Болеславович** — д.м.н., профессор, академик РАМН, зав. отделом НЦПЗ РАМН

**Соков Евгений Леонидович** — д.м.н., профессор, зав. кафедрой нервных болезней Российского университета дружбы народов

**Строков Игорь Алексеевич** — к.м.н., доцент кафедры нервных болезней Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова

**Тхостов Александр Шамилович** — д.п.н., профессор, зав. кафедрой нейро- и психопатологии МГУ им. М.В. Ломоносова

**Хабиров Фарит Ахатович** — д.м.н., профессор, зав. кафедрой вертебро-неврологии и мануальной терапии Казанской государственной медицинской академии

**Цыпин Леонид Ефимович** — д.м.н., профессор, зав. кафедрой детской анестезиологии Московского государственного медицинского университета

## СОДЕРЖАНИЕ

### ЛЕКЦИЯ

- А.Б. Данилов*  
Биопсихосоциальная модель и хроническая боль .....3

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- В.Е. Тромза, И.Н. Никифорова*  
Анальгетические свойства каннабиноидных лигандов WIN 55,212-2  
и AM 1241 в тестах отдергивания хвоста и горячей пластины .....8
- В.Г. Овсянников, В.В. Алексеев, Н.С. Алексеева,  
В.С. Отливищикова, Н.Н. Журавлева*  
Механизмы нарушения фагоцитарной активности лейкоцитов  
при острой соматической боли в препубертатном периоде .....11
- М.В. Пчелинцев., Э.Э. Звартау*  
Применение сильных опиоидов в Санкт-Петербурге.  
Фармакоэпидемиологические показатели,  
сопоставления, тенденции, проблемы .....15
- А.Ф. Беляев, И.Л. Ли*  
Анализ медленных колебаний ритма сердца у пациентов  
с болевыми синдромами в области грудной клетки .....20

### ОРГАНИЗАЦИЯ АЛЬГОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ

- Л.А. Богачева*  
Современное амбулаторное лечение боли в спине .....23

### ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

- О.С. Давыдов, А.Б. Данилов*  
Клинический случай смешанной периферической  
и центральной невропатической боли .....29

### ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

- М.Л. Кукушкин*  
Комплексная терапия неспецифической боли внизу спины .....33
- Е.В. Подчуфарова*  
Лечение острой и подострой скелетно-мышечной боли в спине .....37

### ОБЗОР

- К.В. Скоробогатых, Г.Р. Табеева*  
Кальцитонин-ген-родственный пептид  
в патогенезе первичных головных болей .....45

### ОБОЗРЕНИЕ

- В.В. Осипова*  
Обозрение материалов XIV конгресса Международного  
общества головной боли, Филадельфия, 10—13 сентября 2009 г. ....50

Предпечатная подготовка:  
ООО «ИМА-ПРЕСС»

Адрес редакции: 123104, Москва, а/я 68,  
ООО «ИМА-ПРЕСС»  
Телефон: (495) 721-48-20  
e-mail: info@ima-press.net

Статьи направлять по e-mail:  
rusbolinet@yandex.ru

При перепечатке материалов  
ссылка на журнал обязательна.  
Мнение редакции может не совпадать  
с точкой зрения авторов публикуемых  
материалов. Ответственность  
за содержание рекламы несут  
рекламодатели.

Российский журнал боли,  
2010, №1 (26), 1—52

Отпечатано в ООО «Август Борг»  
Тираж 900 экз.

# БИОПСИХОСОЦИАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ И ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЬ

А.Б. Данилов

Кафедра нервных болезней ФППОВ ММА им. И.М. Сеченова

*В рамках биопсихосоциальной модели боли анализируется феномен хронической боли. Хроническая боль рассматривается в качестве результата постоянно текущего двустороннего взаимодействия биологических, психологических и социальных факторов, на основе которых формируются индивидуальные реакции пациентов на возникшее повреждение. В связи с этим лечение хронической боли должно быть направлено не только на устранение патофизиологических проявлений повреждения, но и на изменение поведения пациента.*

**Ключевые слова:** хроническая боль, биопсихосоциальная концепция боли.

**Контакты:** Алексей Борисович Данилов [alexey.danilov@paininfo.ru](mailto:alexey.danilov@paininfo.ru)

## The biopsychosocial model and chronic pain

A.B. Danilov

Department of nervous disease, Faculty of Postgraduate Education, MMA n.a. I.M. Setchenov

*The article reports the analysis of the phenomenon of chronic pain within the scope of the biopsychosocial model of pain. Chronic pain is considered as the result of constant current two-way interaction of biological, psychological and social factors that form the basis for individual patients' reaction to the occurring damages. Therefore, treatment of chronic pain should be aimed not only on eliminating the pathophysiological manifestations of damage, but also on modification of patients' behavior.*

**Key words:** chronic pain, the biopsychosocial model of pain.

**Contact:** Danilov [danilov@paininfo.ru](mailto:danilov@paininfo.ru)

Несмотря на прогресс в понимании механизмов боли, разработку сложных диагностических методик и инновационных видов лечения, в настоящее время не существует лечения, которое бы надежно облегчало боль всем, кто в этом нуждается. В данном обзоре рассматривается, как психологические и социальные факторы могут сочетаться с физическими факторами, связанными с формированием хронической боли. Рассмотренные здесь факторы лежат в основе новых подходов к лечению хронической боли, которые будут рассмотрены в последующих публикациях.

### «Биомедицинская модель»

Долгое время подходы к лечению боли основывались на так называемой биомедицинской модели. Биомедицинская модель восходит к древним грекам, и в XVII в. она была внесена в медицинские представления Декартом. Суть ее состоит в том, что жалобы пациентов связаны с конкретным заболеванием, обусловленным биологическими изменениями. Диагноз подтверждается данными объективных исследований и медицинскими вмешательствами и конкретно указывает на необходимость коррекции функции органа или на источник патологии. Однако наш ежедневный клинический опыт и данные многочисленных исследований указывают на то, что выявленные физические изменения не всегда коррелируют с интенсивностью боли или степенью нетрудоспособности. Более того, выраженность боли не дает адекватного объяснения психологическому стрессу или реальной степени потери трудоспособности. Вопрос, который требует ответа: на какие факторы следует обращать внимание, учитывая значительные колебания интенсивности субъективных переживаний и поведенческих реакций?

Согласно «биомедицинской модели», сопутствующие признаки хронических заболеваний, такие как нарушение сна, депрессия, психосоциальные отклонения и боль, рассматриваются как реакция на заболевание и, следовательно, считаются вторичными. Предполагается,

что если болезнь будет «излечена», то и «вторичные» реакции регрессируют. Проблемы возникают тогда, когда клинические симптомы и другие проявления заболевания (например, снижение трудоспособности) не сопоставимы с выраженностью наблюдаемой физической патологии. В подобных ситуациях, часто встречающихся, например, при таких хронических состояниях, как боль в спине, головная боль, боль при миофасциальном болевом синдроме, жалобы пациента не «вписываются» в «биомедицинскую модель».

Хроническая боль — это больше, чем физический симптом. Ее постоянное присутствие имеет множество проявлений, включая поглощенность пациента болью; ограничение личной, социальной и профессиональной деятельности; аффективные расстройства; использование большего количества медикаментов и частое обращение за медицинской помощью, когда в целом человек сживает с «ролью больного» [29]. Хотя важность подобных факторов признавалась в течение длительного времени, только в последние 50 лет были предприняты систематические попытки объединения этих факторов во всеобъемлющую концептуальную модель боли.

### Теория воротного контроля боли

Первой попыткой объединить физиологические и психологические факторы и разработать интегративную модель хронической боли, которая преодолевает недостатки одномерных моделей, была теория воротного контроля боли [27]. Согласно этой теории психологические факторы способны влиять на «вход» сигнала с периферии. В связи с этим в проводившихся исследованиях и при лечении боли большее внимание стали уделять модулированию сигналов на «входе» в спинном мозге под влиянием различных психологических переменных (например, предшествующего опыта, внимания и другой когнитивной деятельности). Наибольшим вкладом теории воротного контроля стало признание роли централь-

ной нервной системы (ЦНС) как основного компонента в генерировании и восприятии боли.

Психологические аспекты в теории воротного контроля оставались неуточненными, и это означало, что данная модель не совершенна. Однако эта теория имела огромную ценность для стимулирования дальнейших исследований в фундаментальной науке о механизмах боли. Она также привела к разработке новых видов лечения: методик, основанных на нейрофизиологии (например, техники стимуляции мозга), на коррекции процессов внимания и восприятия, вовлеченных в переживание боли [31] на модификации поведения [21].

#### **Теория нейроматрикса**

Следующим этапом эволюции представлений о механизмах боли стала теория нейроматрикса [28]. В теории нейроматрикса предполагается, что многоплановое переживание боли связано с характерными паттернами нервных импульсов, производимыми широко распространенной нейронной сетью, которая образует «собственный нейроматрикс организма». Хотя нейроматрикс генетически детерминирован, он модифицируется благодаря сенсорному опыту и обучению. Другая важная характеристика теории нейроматрикса заключается в наличии предположения о том, что генерация ощущения боли может быть связана с изменениями непосредственно в ЦНС независимо от периферической стимуляции.

Ноцицепция связана с активацией энергии, воздействующей на специализированные нервные окончания. Вовлеченные нервы передают информацию о повреждении в ЦНС. Исследования на животных позволяют предположить, что повторяющаяся или постоянная ноцицептивная стимуляция может привести к структурным и функциональным изменениям в нервной системе, которые обуславливают изменения боли и вносят вклад в формирование хронической боли. Эти структурные и функциональные изменения свидетельствуют о пластичности нервной системы и могут объяснить, почему человек испытывает постепенное усиление восприятия выраженности боли, называемое невральная (периферической и центральной) сенситизацией. Более того, если эти изменения уже произошли, они могут оказывать влияние на ноцицепцию даже тогда, когда устранена изначальная причина боли. Механизмы формирования боли были подробно изучены и представлены отечественным ученым Г.Н. Крыжановским (1999) в виде концепции «патологической боли» [5]. Изменения в ЦНС, возникшие вторично, объясняют жалобы на боль при многих хронических болевых синдромах (например, при миофасциальном болевом синдроме, при хлыстовой травме, при боли в спине), даже когда актуальное физическое повреждение не выявляется. По мнению R. Melzack и K.L. Casey, эти изменения в ЦНС могут объясняться изменением собственного нейроматрикса организма [27].

#### **Концепция патологической боли**

Важный вклад в изучение механизмов боли внесли и отечественные ученые (А.В. Вальдман, Ю.Д. Игнатов, А.М. Вейн, М.Я. Авруцкий, Л.В. Калюжный, Г.Н. Крыжановский, М.Л. Кукушкин, В.К. Решетняк, Н.Н. Яхно и др.) [1—7]. В результате многолетних исследований Г.Н. Крыжановским был открыт общий механизм нервных расстройств при повреждениях ЦНС. Было доказано, что, помимо хорошо известных структурно-функциональных дефектов, в поврежденной нервной системе возникает еще

один, ранее неизвестный патологический эффект — образование новых функциональных интеграций из первично поврежденных и вторично измененных структур ЦНС. Разработка этой проблемы привела к созданию концепции патологической боли, которая позволила объяснить сохранение боли после завершения процессов заживления [5]. Однако эта концепция не позволяет объяснить широкую индивидуальную вариабельность в проявлении боли у лиц с идентичной степенью повреждения.

#### **Биопсихосоциальная концепция**

В настоящее время все более широкое распространение получает биопсихосоциальная концепция боли [6]. Ниже представлены предпосылки, которые привели ученых к приложению биопсихосоциальной парадигмы к проблеме боли.

Люди значительно отличаются друг от друга по тому, как они ощущают физические симптомы, по склонности обращаться к врачам по поводу одних и тех же симптомов и по реакции на одно и то же лечение [14]. Часто характер реакции пациентов на лечение имеет очень отдаленное отношение к их объективному физическому состоянию [25]. Например, K. White и соавт. отметили, что к врачу обращается менее 1/3 людей с клинически значимыми симптомами [33]. С другой стороны, от 30 до 50% пациентов, обращающихся за первичной медицинской помощью, не имеют конкретной диагностируемой патологии [17]. До 80% пациентов, обращающихся к врачу с болью в спине, а также по поводу головной боли, вообще не имеют физической патологии, которая могла бы обусловить (объяснить) их боль [15].

Различие между «заболеванием» и «расстройством» является принципиальным для понимания хронической боли. Заболевание обычно определяется как «объективное биологическое событие», которое связано с повреждением конкретных структур организма или систем органов, обусловленным патологическими анатомическими или физиологическими изменениями [26]. Наоборот, расстройство определяется как «субъективное переживание или самоатрибуция», имеющее место при заболевании, которое вызывает физический дискомфорт, эмоциональный стресс, поведенческие ограничения и психологические нарушения. Иными словами, расстройство — это то, как больной человек, члены его семьи и социальное окружение воспринимают, реагируют на симптомы и нетрудоспособность больного.

Разница между заболеванием и расстройством аналогична разнице между «болью» и «ноцицепцией». Ноцицепция — это вызванное сенсорной стимуляцией раздражение нервов, которые передают в мозг информацию о повреждении ткани. Боль — это субъективное восприятие, возникающее в результате трансдукции, трансмиссии и модуляции сенсорной стимуляции, преломленное через «фильтр» генетических особенностей индивидуума и предшествующего опыта. Это восприятие претерпевает дальнейшие изменения под действием физиологического состояния человека, его представлений, ожиданий, настроения в данный момент и социокультурного окружения (собственный нейроматрикс организма). Для понимания хронической боли особое значение имеет личная оценка ощущений пациентом.

В противоположность биомедицинской модели, делающей акцент на заболевании, биопсихосоциальная модель фокусируется и на заболевании, и на расстройстве, на

комплексном взаимодействии биологических, психологических и социальных переменных. На основании этой концепции различия в выраженности расстройства (которая включает его тяжесть, продолжительность и последствия для индивидуума) объясняются взаимоотношениями между биологическими изменениями, психологическим состоянием и социокультурной средой. Все эти переменные формируют восприятие и реакцию индивидуума на расстройство (см. рисунок).

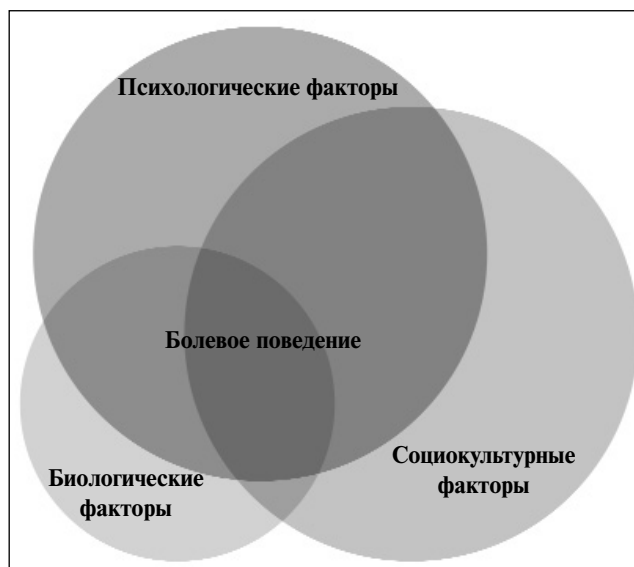
Биопсихосоциальный взгляд на реакцию людей на симптомы и хронические заболевания основан на понимании динамической природы этих состояний. Хронические заболевания необходимо рассматривать как постоянно текущий многофакторный процесс, как живое двустороннее взаимодействие биологических, психологических и социальных факторов, на основе которых формируются переживания и реакции пациентов. Биологические факторы могут инициировать, поддерживать и модулировать физические нарушения, в то время как психологические переменные влияют на оценку и восприятие внутренних физиологических признаков, а социальные факторы формируют поведенческие реакции пациентов на переживание физических нарушений.

С другой стороны, психологические факторы оказывают влияние на биологические процессы, нарушая выработку гормонов [8], изменяя структуру (морфологию) и биохимические процессы в мозге [24], а также воздействуют на вегетативную нервную систему [20]. Поведенческие реакции могут также оказывать влияние на биологические факторы, как, например, происходит, когда человек избегает определенной деятельности с целью облегчения симптомов. Хотя изначально такое поведение может облегчить состояние, в конечном итоге оно приведет к дальнейшему нарушению физической адаптации, усиливая ноцицептивную стимуляцию.

Картина будет неполной, если не учитывать непосредственного влияния особенностей заболевания и лечения на когнитивные и поведенческие факторы. Биологические влияния и лекарственные препараты (например, кортикостероиды и опиоиды) могут влиять на концентрацию внимания, вызывать усталость, изменять оценку пациентом собственного состояния, а также влиять на способность к выполнению определенных действий.

На разных стадиях прогрессирования заболевания или расстройства относительная важность физических, психологических и социальных факторов может смещаться. Если, например, в острой фазе заболевания преобладают биологические факторы, то с течением времени на первый план могут выходить психологические и социальные влияния. Более того, существует значительная вариабельность в поведенческих и психологических проявлениях дисфункции как при сравнении аналогичных симптомов у разных людей, так и при анализе симптомов у одного и того же человека с течением времени [13].

В традиционной биомедицинской модели болезни эмоциональные и поведенческие реакции рассматривались как реакция на заболевание или повреждение, и, следовательно, им придавалось второстепенное значение. Однако в многочисленных исследованиях, опубликованных начиная с 1960-х годов, подтверждается важная роль психологических, поведенческих и социальных факторов для выраженности, устойчивости и усугубления боли. К сожалению, несмотря на то что накоплено большое количество



*Биопсихосоциокультурная концепция и хроническая боль*

исследований, подтверждающих важное значение психосоциальных факторов, эти факторы редко учитываются при лечении пациентов с хронической болью.

История медицины изобилует описаниями различных вмешательств с целью облегчения боли. В настоящее время известно, что многие из этих методик не только не имеют терапевтической ценности, но даже способны нанести реальный вред пациентам [13]. До второй половины XIX в. и начала исследований в области сенсорной физиологии основной арсенал лечения боли представлял собой вмешательства, которые не оказывали прямого воздействия на органические механизмы, связанные с источником боли. Несмотря на отсутствие адекватной физиологической базы, было доказано, что эти виды лечения обладают некоторой эффективностью, по крайней мере для отдельных пациентов. Эти эффекты были пренебрежительно обозначены как «эффекты плацебо» или «психологическое лечение», а облегчаемые симптомы расценивали как «психологические» (считали их воображаемыми) [32].

Несмотря на то что некоторые схемы лечения основаны на конкретном знании патофизиологии заболеваний, механизм их действия не всегда обусловлен изменением физиологических процессов, с которыми связывают развитие заболевания. Например, при исследовании пациентов с головной болью, получавших медикаментозное лечение, R. Fitzpatrick и соавт. пришли к выводу, что, хотя многим пациентам помогает прием лекарственных препаратов, в большинстве случаев улучшение самочувствия не было связано непосредственно с действием принимаемых препаратов [19]. Точно так же (например, при головной боли и боли в спине) метод биологической обратной связи (БОС) помогает при некоторых расстройствах. Известно, что реальные эффекты этого метода не всегда связаны с изменением физиологической активности, на котором основано это лечение. Это подтвердил E. Blanchard [11], которому удалось добиться снижения интенсивности боли у пациентов с хронической головной болью как при применении БОС, так и при ее имитации. R. Devo и соавт. [16] получили значительное и статистически значимое улучшение функционального состояния и снижение интенсивности боли у пациентов с хрониче-

ской болью в спине с помощью имитации чрескожной электрической стимуляции нерва.

Создается впечатление, что некоторые болевые синдромы поддаются почти любому лечению. Например, С. Greene и D. Laskin [22] наблюдали пациентов с синдромом дисфункции височно-нижнечелюстного сустава, получавших различные виды лечения (анальгетики, транквилизаторы, физиотерапию, наложение шин в полость рта, инъекции в мышцы и нервы, физиотерапию и психологические консультации), включая применение плацебо (индифферентные препараты, имитацию шин, препятствующих смыканию челюстей, нефункционирующую БОС) на протяжении от 6 мес до 8 лет. Все эти виды лечения проводились в сочетании с убеждением пациентов, объяснением, как себя вести, сочувствием и пониманием. Примечательно, что у 92% пациентов симптомы не возобновились или возобновлялись в незначительной степени. Эти примеры наводят на мысль о том, что различные виды успешного лечения не имеют специфических характеристик. Представленные примеры указывают на важную роль «нефизиологических» факторов в поддержании этих симптомов и в реакции на лечение.

Психологические и социальные факторы могут оказывать косвенное влияние на боль и трудоспособность, снижать физическую активность и, следовательно, эластичность мышц, их тонус, силу и физическую выносливость. Страх повторного повреждения, возврата нетрудоспособности и неудовлетворенность работой также могут влиять на возможность вернуться к обычной деятельности. Несколько проведенных исследований позволяют предположить, что психологические факторы оказывают также непосредственное воздействие на физиологические параметры, напрямую связаные с усилением ноцицепции. Когнитивные интерпретации и аффективная активация способны оказывать непосредственное влияние на физиологию путем повышения возбудимости вегетативной нервной системы [9], выработки эндогенных опиоидов (эндорфинов) [8] и усиления мышечного напряжения [20].

Вероятно, что обстоятельства, которые оцениваются как потенциальная угроза безопасности и комфорту, будут вызывать сильные психологические реакции. D. Rimm и S. Litvak [30] показали, что обследуемые демонстрировали изменение физиологических параметров даже просто при мыслях о болевых раздражителях. В проведенных ранее исследованиях T. Varberg и K. Nahn [10] показали, что при проведении холодного прессорного теста самоотчеты испытуемых о дискомфорте и физиологические реакции (электромиографическая активность лобной группы мышц, частота сердечных сокращений и электропроводность кожи) были одинаковыми независимо от того, представляли себе испытуемые тест мысленно или действительно принимали в нем участие. У пациентов, страдающих мигренью, простое описание головной боли может вызвать повышение электропроводности кожи [23].

Хроническое повышение активации симпатической нервной системы, возможно, связано с повышением тонуса скелетной мускулатуры и может подготовить почву для спазма мускулатуры при произвольной мышечной активации. Избыточное раздражение симпатической нервной системы и неадекватное поведение являются предисториями последующего развития мышечного гипертонуса. Это, в свою очередь, может стать непосредственной причиной хронического мышечного спазма и боли. Пациентам с хро-

нической болью свойственно преувеличивать значимость проблемы и без необходимости активировать симпатическую нервную систему [12]. Таким образом, когнитивные процессы могут влиять на возбуждение симпатической системы и, следовательно, провоцировать дальнейшее повреждение или осложнять процесс восстановления.

В нескольких исследованиях подтверждено непосредственное влияние когнитивных факторов на мышечный тонус. Например, H. Flog и соавт. [20] показали, что обсуждение боли и вызывающих стресс событий приводит к повышенному уровню электромиографической активности в области локализации боли в спине. Наличие депрессии и стиль когнитивной психофизиологической адаптации в большей мере предопределяли степень патологической мышечной реактивности, чем количество хирургических операций в анамнезе или продолжительность боли.

Естественное развитие и течение многих хронических болевых синдромов неизвестно. В настоящее время патологические психофизиологические модели можно рассматривать и как предпосылку для развития хронической боли, и как ее следствие.

#### **Значение для лечения**

Как уже было отмечено выше, боль — это субъективно воспринимаемое событие, которое зависит не только от степени повреждения ткани или нарушения функции органа. На интенсивность боли и ее восприятие влияет множество факторов, таких как мнение пациента о ситуации, распределение внимания, настроение, предшествующий опыт, культурный фон, влияние окружающей среды и др. Рассмотренные нами исследования подтверждают значение этих факторов для возникновения, повторных обострений, продолжительности и выраженности боли, страданий и нетрудоспособности.

Лечение, основанное на биопсихосоциальной концепции, сосредоточено на обеспечении пациента методиками для достижения ощущения контроля влияния боли на его жизнь путем изменения эмоциональных, поведенческих, когнитивных и сенсорных аспектов переживаний. Методики, направленные на изменение поведения пациентов, помогают им показать, что они способны на большее, чем им кажется, и, следовательно, повышают ощущение личных возможностей. Когнитивные методики позволяют взять под контроль эмоциональные, поведенческие, когнитивные и сенсорные реакции. Долгосрочные и стабильные изменения в поведении пациента могут произойти только тогда, когда он научится связывать успех лечения со своими собственными усилиями. В результате такой терапии происходит изменение представлений о боли, о способе психофизиологической адаптации, а также непосредственное изменение поведения. Лечение, которое приводит к повышению воспринимаемого контроля над болью, сопровождается снижением оценки выраженности боли, повышает функциональную активность и улучшает качество жизни пациента.

Таким образом, лечение, основанное на биопсихосоциальной концепции, должно воздействовать не только на биологическую основу симптомов, но и на весь диапазон социальных и психологических факторов, которые, как было показано, влияют на боль, стресс и нетрудоспособность. Следовательно, оно должно быть направлено не только на изменение физических составляющих, но также на изменение поведения пациента, независимо от специфической патофизиологии его болевого синдрома.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Вальдман А.В., Игнатов Ю.Д. Центральные механизмы боли. — Л.: Наука, 1976.—191 с.
2. Вейн А.М., Авруцкий М.Я. Боль и обезболивание. М.: Медицина, 1997.—280 с.
3. Вейн А.М., Данилов А.Б. Проблема гендера в неврологии//Журн. Неврол. и психiatr. — 2003.—Т.103,№10.—С.4—14.
4. Калюжный Л.В. Физиологические механизмы регуляции болевой чувствительности. — М.: Медицина, 1984.—210 с.
5. Крыжановский, Г.Н. Центральные механизмы патологической боли//Журн. неврол. и психiatr. — 1999.—№99.—С.4—7.
6. Кукушкин М.Л., Решетняк В.К. Механизмы возникновения острой боли и хронических болевых синдромов//Materia medica. — 1997.—№ 15.—С.5—22.
7. Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., Давыдов О.С. и др. Результаты Российского эпидемиологического исследования распространенности невропатической боли, ее причин и характеристик в популяции амбулаторных больных, обратившихся к врачу-неврологу//Боль. — 2008.—№3.—С.20.
8. Bandura A., O'Leary A., Taylor C. B. et al. Perceived self-efficacy and pain control: Opioid and nonopioid mechanisms// J. Personality Soc. Psychol. — 1987.—Vol.3.—P.563—571.
9. Bandura A., Taylor C.B., Williams S.L. et al. Catecholamine secretion as a function of perceived coping self-efficacy// J. Consult. Clin. Psychol. — 1985.—Vol.53.—P.406—414.
10. Barber T., Hahn K.W. Physiological and subjective responses to pain producing stimulation under hypnotically suggested and waking-imagined «analgesia»//J. Abnormal Soc. Psychol. —1962.—Vol.65.—P.411—418.
11. Blanchard E.B. Long-term effects of behavioral treatment of chronic headache//Behav. Ther. — 1987.—Vol.18.—P.375—385.
12. Ciccone D.S., Grzesiak R.C. Cognitive dimensions of chronic pain//Soc. Sci. Med. — 1984.—Vol.19.—P.1339—1345.
13. Crook J., Weir R., Tunks E. An epidemiologic follow-up survey of persistent pain sufferers in a group family practice and specialty pain clinic//Pain. — 1989.—Vol.36.—P.49—61.
14. Desroches H.E, Kaiman B.D., Ballard H.T. Factors influencing reporting of physical symptoms by aged patients//Geriatrics. — 1967.—Vol.22.—P.169—175.
15. Deyo R.A. The early diagnostic evaluation of patients with low back pain//J. Gen. Int. Med. — 1986.—Vol.1.—P.328—338.
16. Deyo R.A., Walsh N.E., Martin D. et al. A controlled trial of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) and exercise for chronic low back pain//N. Engl. J. Med. — 1990.—Vol.322.—P.1627—1634.
17. Dworkin S.E, Massoth D.L. Temporomandibular disorders and chronic pain: Disease or illness//J. Prost. Dent. — 1994.—Vol.7.—P.29—38.
18. Engel G.L. The need for a new medical model//Science. — 1977.—Vol.196.—P.129—136.
19. Fitzpatrick R.M., Hopkins A.P., Harvard-Watts O. Social dimensions of healing: A longitudinal study of outcomes of medical management of headaches//Soc. Sci. Med. — 1983.—Vol.17.—P.501—510.
20. Flor H., Turk D.C., Birbaumer N. Assessment of stress-related psychophysiological responses in chronic pain patients// J. Cons. Clin. Psychol. — 1985.—Vol.35.—P.354—364.
21. Fordyce W.E., Roberts A.H., Sternbach R.A. The behavioral management of chronic pain: A response to critics//Pain. — 1985.—Vol.22.—P.113—125.
22. Greene C.S., Laskin D.M. Long-term evaluation of conservative treatments for myofascial pain dysfunction syndrome// J. Amer. Dent. Assoc. — 1974.—Vol.89.—P.1365—1368.
23. Jamner L.D., Tursky B. Syndrome-specific descriptor profiling: A psychophysiological and psychophysical approach//Health Psychol. — 1987.—Vol.6.—P.417—430.
24. Knost B., Flor H, Braun C., Birbaumer N. Cerebral processing of words and the development of chronic pain//Psychophysiology.— 1997.—Vol.34.—P.474—481.
25. Mechanic D. The concept of illness behavior//J. Chron. Dis. — 1962.—Vol.15.—P.189—194.
26. Mechanic D. Illness behavior: An overview. — In: S. McHugh, T.M. Vallis (eds). Illness behavior: A multidisciplinary model. — New York: Plenum Press, 1986.—P.101—110.
27. Melzack R., Casey K.L. Sensory, motivational and central control determinants of pain: A new conceptual model. — In: D. Kenshalo (eds). The skin senses. — Springfield, IL: Thomas, 1968.—P.423—443.
28. Melzack R. Pain and stress: A new perspective. — In: R.J. Gatchel, D.C Turk (eds). Psychosocial factors in pain: Critical perspectives. — New York: Guilford Press, 1999.—P.89—106.
29. Parsons T. Definitions of health and illness in the light of American values and social structure. — In: E.G. Jaco (ed.). Patients, physicians, and illness. — 1958.—P.3—29.
30. Rimm D.C, Litvak S.B. Self-verbalizations and emotional arousal//J. Abnorm. Psychol. — 1969.—Vol.74.—P.181—187.
31. Turk D.C., Meichenbaum D., Genest M. Pain and behavioral medicine: A cognitive-behavioral perspective. — New York: Guilford Press, 1983.
32. Turner J., Deyo R.A., Loeser J.D. et al. The importance of placebo effects in pain treatment and research//J. Amer. Med. Assoc. — 1994.— Vol.271.—P.1609—1614.
33. White K. L., Williams F, Greenberg B.G. The ecology of medical care//N. Eng. J. Med. — 1961.—Vol.265.—P.885—886.



# АНАЛЬГЕТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КАННАБИНОИДНЫХ ЛИГАНДОВ WIN 55,212-2 И AM 1241 В ТЕСТАХ ОТДЕРГИВАНИЯ ХВОСТА И ГОРЯЧЕЙ ПЛАСТИНЫ

В.Е. Тромза, И.Н. Никифорова

ГУ НППЦ «Институт фармакологии и биохимии НАН Беларуси»

*Исследовали антиноцицептивный эффект каннабиноидных лигандов WIN 55,212-2 и AM 1241 на моделях термического болевого воздействия. В тесте отдергивания хвоста WIN 55,212-2 (1,50–3,00 мг/кг) вызывал статистически значимое дозозависимое увеличение латентного периода ответной реакции. Антагонист CB<sub>1</sub>-рецепторов AM 251 (3,0 мг/кг) полностью блокировал развитие этого эффекта. Аналогичные результаты были получены в тесте горячей пластины. AM 1241 в обоих использованных тестах оказался неэффективным. Таким образом, не выявлено роли CB<sub>2</sub>-рецепторов в подавлении боли на моделях термического болевого воздействия.*

**Ключевые слова:** каннабиноиды, анальгетические свойства, WIN 55,212-2, AM 1241, мыши.

**Контакты:** Виктор Евгеньевич Тромза [vitya\\_1985@tut.by](mailto:vitya_1985@tut.by)

## *Analgesic properties of WIN 55,212-2 and AM 1241 in tail-flick and hot-plate tests*

*V.E. Tromza, I.N. Nikiforova*

*SI RDC «Institute of pharmacology and biochemistry NAS of Belarus»*

*The article reviews the analysis of antinociceptive effect of cannabinoid ligands WIN 55,212-2 and AM 1241 on thermal pain models. WIN 55,212-2 (1,50–3,00 mg/kg) leads to statistically significant dose-dependent increase of latency period of response in the tail-flick test. Selective CB<sub>1</sub>-antagonist AM 251 (3.0 mg/kg, i.p.) totally blocked the development of these effect. Similar results were obtained in the hotplate test. AM 1241 was ineffective in both tests. Thus, the role of CB<sub>2</sub>-receptors in suppression of pain on thermal pain models is not revealed*

**Key words:** cannabinoids, analgesic properties, WIN 55,212-2, AM 1241, mice.

**Contact:** [Tromza vitya\\_1985@tut.by](mailto:Tromza vitya_1985@tut.by)

За последнее десятилетие опубликовано множество статей, посвященных детальному описанию болеутоляющего профиля каннабиноидов. Однако нежелательные психоактивные эффекты тетрагидроканнабинола и других агонистов CB<sub>1</sub>-рецепторов, выявленные в клинических испытаниях, остаются главным барьером для использования их в терапии хронического болевого синдрома. В связи с этим все больше внимания уделяется агонистам CB<sub>2</sub>-рецепторов, которые в основном локализованы на клетках иммунной системы.

WIN 55,212-2 является синтетическим каннабиноидным агонистом, который обладает высоким сродством к обоим типам каннабиноидных рецепторов [11]. Он подавляет развитие болевого поведения на различных моделях острой и невропатической боли [13]. Показана антиноцицептивная активность WIN 55,212-2 в хронических экспериментах на модели боли центрального генеза [2]. Однако, как и любой агонист CB<sub>1</sub>-рецепторов, он вызывает центральные побочные эффекты, проявляющиеся нарушением двигательной активности, гипотермией.

Селективный агонист CB<sub>2</sub>-рецепторов AM 1241 не вызывает центральных побочных эффектов [10]. Большинство исследователей сходятся во мнении, что активность AM 1241 проявляется в основном на моделях невропатической боли [3, 8], в то время как опубликованные данные об антиноцицептивной активности этого каннабиноида на моделях острой боли весьма противоречивы [6].

Задачей настоящего исследования явилось изучение эффективности анальгезии у мышей при применении неселективного агониста каннабиноидных рецепторов WIN 55,212-2 и селективного агониста CB<sub>2</sub>-рецепторов AM 1241.

## **Материал и методы исследования**

Эксперименты проведены на мышах линии СВА массой 19–24 г в соответствии с этическими предписаниями исследований экспериментальной боли у животных [14]. Всего было использовано 256 мышей. Животные содержались в условиях вивария с системой автоматической 12-часовой смены освещения и неограниченным доступом к воде и корму. Каждое животное использовалось только один раз и получало только одну дозу испытуемого образца перед тестированием.

WIN 55,212-2 и AM 251 (оба — Sigma-Aldrich) растворяли в системе диметилсульфоксид — ТВИН-80 — изотонический раствор натрия хлорида (1:1:18) и вводили животным внутрибрюшинно в объеме 0,1 мл/10 г массы тела. AM 1241 (Sigma-Aldrich) растворяли в системе диметилсульфоксид — ТВИН-80 — изотонический раствор натрия хлорида (2:1:17) и вводили животным внутрибрюшинно в объеме 0,1 мл/10 г массы тела. Животные контрольных групп получали соответствующий растворитель.

WIN 55,212-2 вводили в дозах 1,25–3,00 и 2,00–5,00 мг/кг в тесте отдергивания хвоста и тесте горячей пластинки соответственно; AM 1241 — в дозах 5,0–10,0 и 5,0–15,0 мг/кг соответственно. Антагонист CB<sub>1</sub>-рецепторов AM 251 вводили внутрибрюшинно в дозе 3,0 мг/кг за 45 мин до введения WIN 55,212-2. В этой серии опытов все животные были разделены на 4 группы в зависимости от комбинации вводимых соединений: контроль+контроль, контроль+WIN 55,212-2, AM 251+контроль, AM 251+WIN 55,212-2.

Латентный период болевой реакции животных регистрировали до введения субстанции и через 15; 30; 45; 60; 90 и 120 мин после введения (в экспериментах с AM 251 — через 15; 45 и 90 мин после введения второго раствора).

В тесте отдергивания хвоста на хвост животного, помещенного в специальный пластиковый пенал, воздействовали сфокусированным тепловым пучком от лампы автоматизированного анальгезиметра (Tail—Flick Analgesia Meter, Columbus Instruments, США). Регистрировали латентный период отдергивания хвоста от источника боли [5]. Максимальное время болевого воздействия (cut off time) составляло 8,5 с.

В тесте горячей пластины мышшь помещали на металлическую поверхность прибора (Cold/Hot Plate Analgesia Meter, Columbus Instruments, США), нагретую до  $55,0 \pm 0,5$  °С. Латентный период рефлекторного ответа (потряхивание и лизание лап либо подпрыгивание) регистрировали остановкой таймера. Величина cut off time равнялась 30 с.

В обоих тестах для каждой мышши регистрировали исходную величину латентного периода ответной реакции до введения изучаемых соединений.

Кривые доза—эффект были получены после предварительного выражения аналгетического эффекта в процентах от максимально возможного (МВЭ) с использованием формулы:

$$\% \text{МВЭ} = \frac{R - R_0}{C_0 - R_0} \times 100,$$

где  $R_0$  — длительность латентного периода болевой реакции после введения изучаемого соединения;  $R$  — исходная величина латентного периода;  $C_0$  — максимальное время болевого воздействия.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием U-критерия Манна—Уитни и критерия Уилкоксона для повторных измерений по алгоритмам пакета Statistica 6.0.

Для расчета величины  $ED_{50}$  использовали метод прямой оптимизации функции максимального правдоподобия с использованием пробит-анализа [1].

### Результаты исследования и их обсуждение

В тесте отдергивания хвоста WIN 55,212-2 в дозах 1,50—3,00 мг/кг вызывал статистически значимое дозозависимое увеличение латентного периода ответной реакции по сравнению с показателями контрольной группы животных уже через 15 мин после введения (рис. 1). Порог болевой реакции после введения соединения в дозах свыше 2,25 мг/кг повы-

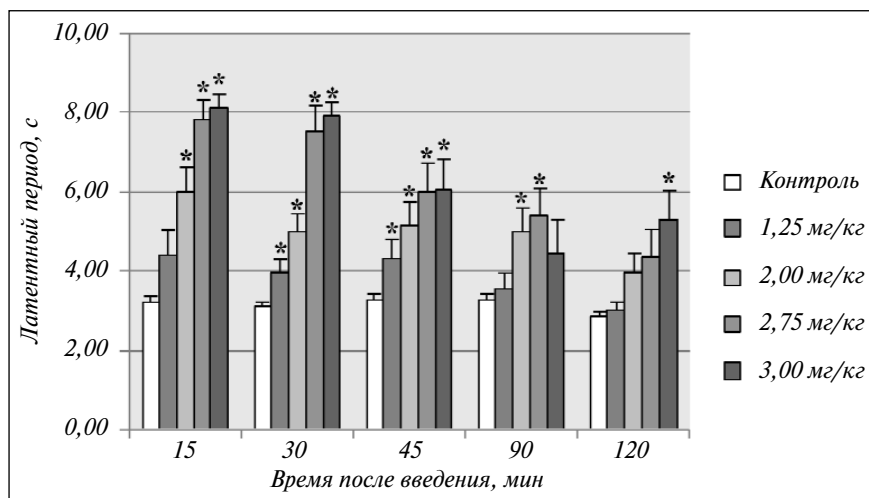


Рис. 1. Латентный период болевой реакции у мышшь после введения WIN 55,212-2 в тесте отдергивания хвоста. \*— величина отлична от контрольной при  $p < 0,05$

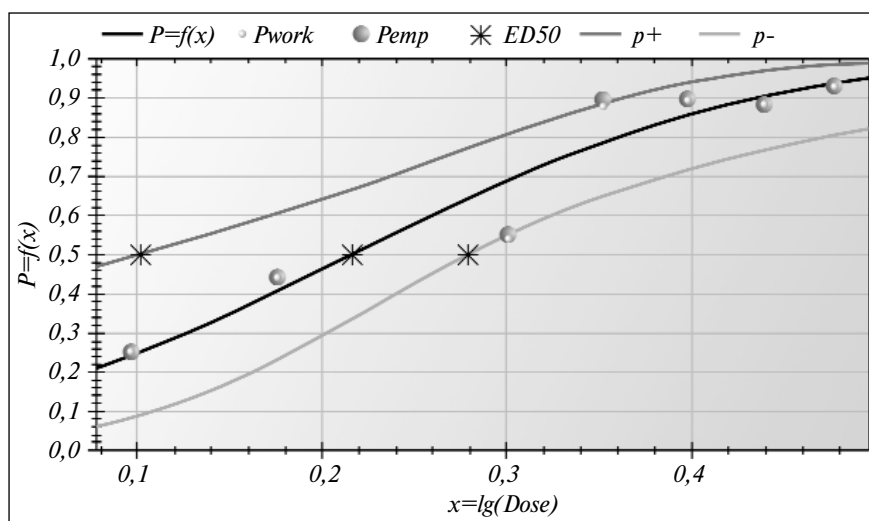


Рис. 2. График зависимости величины отклика от десятичного логарифма дозы WIN 55,212-2.  $P_{work}$  — рабочее значение отклика,  $P_{emp}$  — эмпирическое значение отклика.  $p+$  и  $p-$  — верхняя и нижняя границы доверительных интервалов

Таблица 1. Влияние AM 251 на аналгетическое действие WIN 55,212-2 в тесте отдергивания хвоста (%МВЭ;  $X \pm Sx$ )

Соединение	Время после введения, мин		
	15	45	90
Контроль	-5,5±3,1	-1,3±6,3	0,3±4,8
AM251+контроль	10,1±5,9	0,3±3,6	2,7±2,9
AM251+WIN55,212	5,6±3,0	-0,6±1,9	-1,0±2,5
Контроль+WIN55,212	65,0±17,3*	24,6±10,5	22,3±11,5

Примечание. \*— величина отлична от контрольной при  $p < 0,05$ .

шался более чем вдвое. Анальгетическое действие соединения сохранялось свыше 2 ч.

Величина  $ED_{50}$  для WIN 55,212-2 через 15 мин после введения составила  $1,65(1,26 \div 1,90)$  мг/кг (рис. 2).

Антагонист СВ<sub>1</sub>-рецепторов AM 251 (3,0 мг/кг) полностью блокировал развитие аналгетического эффекта

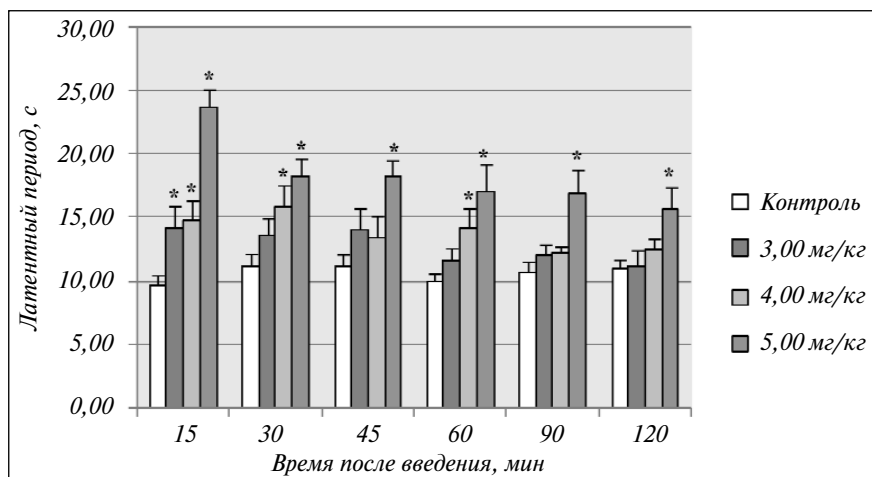


Рис. 3. Латентный период болевой реакции у мышей после введения WIN 55,212-2 в тесте горячей пластины.

\*— величина отлична от контрольной при  $p < 0,05$

Таблица 2. Влияние AM 251 на анальгетическое действие WIN 55,212-2 в тесте горячей пластины (%МВЭ;  $X \pm Sx$ )

Соединение	Время после введения, мин		
	15	45	90
Контроль	-7,1±20,0	-22,0±14,9	-12,3±19,1
AM251+контроль	13,6±6,7	2,9±5,5	26,5±11,5
AM251+WIN55,212	-2,5±11,9	18,0±5,4*	2,8±8,9
Контроль+WIN55,212	100,0±0,0*	57,6±14,1*	16,4±15,0

Примечание. \*— величина отлична от контрольной при  $p < 0,05$ .

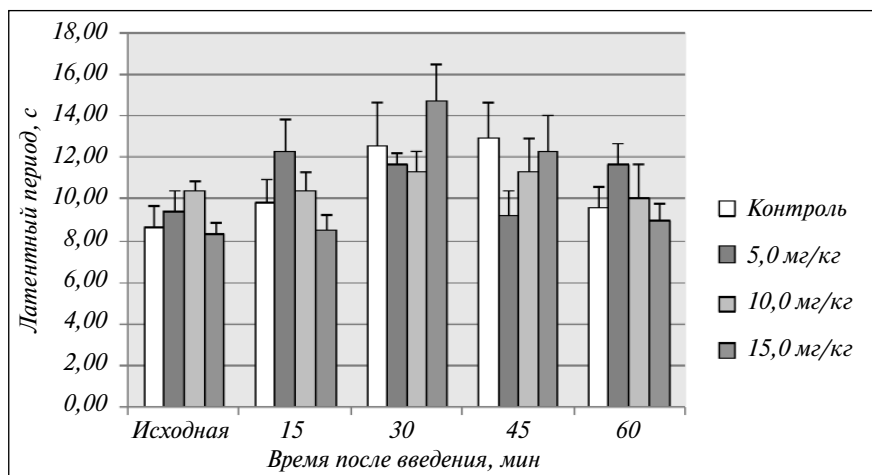


Рис. 4. Латентный период болевой реакции у мышей после введения AM 1241 в тесте горячей пластины

WIN 55,212-2 (2,5 мг/кг), однако сам никак не влиял на болевое поведение животных (табл. 1).

В тесте горячей пластины выраженный анальгетический эффект WIN 55,212-2 был зарегистрирован через 15—30 мин после введения. Действие наибольшей из использованных доз сохранялось свыше 2 ч, при этом более 1 ч оно держалось практически на одном уровне (рис. 3).

Как и в предыдущем тесте, в данном случае предварительное введение AM 251 в дозе 3,0 мг/кг полностью

предотвращало болеутоляющее действие WIN 55,212-2 (5,0 мг/кг). Сам антагонист не оказывал влияния на болевую чувствительность экспериментальных животных (табл. 2).

В обоих использованных тестах селективный агонист СВ<sub>2</sub>-рецепторов AM 1241 оказался неэффективным. В течение 1 ч после его введения статистически значимого изменения длительности латентного периода у животных, получивших разные дозы препарата, по сравнению с животными, получившими растворитель, отмечено не было (рис. 4).

Результаты, полученные при изучении анальгетической активности не-селективного агониста каннабиноидных рецепторов синтетического амидоалкилиндольного производного WIN 55,212-2, свидетельствуют о выраженном болеутоляющем действии его на моделях термического болевого воздействия в опытах на мышах и согласуются с данными литературы, касающимися его антиноцицептивной активности на других экспериментальных моделях и с использованием других видов экспериментальных животных [12]. Полное блокирование эффекта WIN 55,212-2, вызванное предварительным введением селективного СВ<sub>1</sub>-антагониста AM 251, свидетельствует о реализации анальгетического действия агониста посредством активации СВ<sub>1</sub>-, но не СВ<sub>2</sub>-рецепторов.

Известно, что рефлекторная реакция отдергивания хвоста в ответ на раздражение его терморецепторов является спинальным рефлексом, а в реализации ответной реакции животного на тепловое раздражение кожи лап участвуют также супраспинальные структуры центральной нервной системы. [13]. Эффективность WIN 55,212-2 в обоих использованных тестах подтверждает участие в реализации его антиноцицептивного действия СВ<sub>1</sub>-рецепторов как на спинальном, так и на супраспинальном уровне.

В проведенных исследованиях не было выявлено анальгетической активности у селективного агониста СВ<sub>2</sub>-рецепторов AM 1241. Полученные нами результаты согласуются с данными В. Bingham и соавт. [4], но расходятся с данными М.М. Ibrahim и соавт., свидетельствующими об обезболивающем действии AM 1241 (0,3—10,0 мг/кг) при системном введении как в тесте отдергивания хвоста при погружении его в горячую воду, так и при воздействии теплового стимула на подошвенную поверхность задней конечности мыши [9].

Считаем перспективным изучение селективных агонистов СВ<sub>2</sub>-рецепторов на моделях невропатической, а не острой боли.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея Республики Беларусь/Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении; Под общ. ред. Г.В. Годовальникова. — Минск: Минский государственный ПТК полиграфии, 2006.—С.496—501.
2. Кукушкин М.Л., Игонькина С.И., Чурыканов М.В. и др. Роль агонистов каннабиноидных рецепторов в механизмах подавления центрального болевого синдрома//Бюл. экспер. биол. и мед. — 2006.—Т.142, № 7.—С.47—50.
3. Beltramo M., Bernardini N., Bertorelli R. et al. CB2 receptor-mediated antihyperalgesia: possible direct involvement of neural mechanisms//Eur. J. Neurosci. — 2006.—Vol.23.—P.1530—1538.
4. Bingham B., Jones P.G., Uveges A.J. et al. Species-specific in vitro pharmacological effects of the cannabinoid receptor 2 (CB2) selective ligand AM 1241 and its resolved enantiomer//Br. J. Pharm.—2007.—Vol.151—P.1061—1070.
5. D'Amour F.E., Smith D.L. A method for determining loss of pain sensation//J. Pharm. Exper. Ther. — 1941.—№72—P.74—79.
6. Guindon J., Hohmann A.G. Cannabinoid CB2 receptors: a therapeutic target for the treatment of inflammatory and neuropathic pain//Brit. J. Pharm. — 2008.—Vol.153.—P.319—334.
7. Herkenham M., Lynn A.B., Johnson M.R. et al. Characterization and localization of cannabinoid receptors in rat brain: a quantitative in vitro autoradiographic study//J. Neurosci. — 1991.—Vol.11.—P.563—568.
8. Ibrahim M.M., Deng H., Zvonok A. et al. Activation of CB2 cannabinoid receptors by AM1241 inhibits experimental neuropathic pain: pain inhibition by receptors not present in the CNS//Proc. Nat.l Acad. Sci. USA. — 2003.—Vol.100—P.10529—10533.
9. Ibrahim M.M., Rude M.L., Stagg N.J. et al. CB2 cannabinoid receptor mediation antinociception//Pain. — 2006.—Vol.122—P.36—42.
10. Malan T.P., Ibrahim M.M., Deng H. et al. CB2 cannabinoid receptor-mediated peripheral antinociception//Pain. — 2001.—Vol.93.—P.239—245.
11. Palmer S.L., Thakur G.A., Makriyannis A. Cannabinergic ligands//Chem. Phys. Lipids. — 2002.—Vol.121.—P.3—19.
12. Ulugo A., Ozyigit F., Yesilyurt O. et al. The Additive Antinociceptive Interaction Between WIN 55,212—2, a Cannabinoid Agonist, and Ketorolac//Anesth. Analg. — 2006.—Vol.102.—P.443—447.
13. Walker J.M., Hohmann A.G. Cannabinoid mechanisms of pain suppression. — In: Pertwee R. (ed.). Cannabinoids: Handbook of Experimental Pharmacology. — Berlin: Springer-Verlag, 2005.—P.509—554.
14. Zimmermann M. Ethical guidelines for investigations of experimental pain in conscious animals//Pain. — 1983.—Vol.16.—P.109—110.

## МЕХАНИЗМЫ НАРУШЕНИЯ ФАГОЦИТАРНОЙ АКТИВНОСТИ ЛЕЙКОЦИТОВ ПРИ ОСТРОЙ СОМАТИЧЕСКОЙ БОЛИ В ПРЕПУБЕРТАТНОМ ПЕРИОДЕ

В.Г. Овсянников, В.В. Алексеев, Н.С. Алексеева, В.С. Отливщикова, Н.Н. Журавлева  
ГОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет Росздрава», Ростов-на-Дону

*В опытах на крысах исследовано влияние острой соматической боли на систему белой крови в онтогенезе. Оценивались изменения фагоцитарной активности, цитохимических показателей и уровня интерлейкинов в динамике у двух возрастных групп при остром болевом раздражении.*

*Выявлено, что у новорожденных животных реакция интенсивна и быстро истощаема, а у месячных крыс реакция лейкоцитов на боль более координирована.*

**Ключевые слова:** острая соматическая боль, лейкоциты, фагоцитоз, цитокины.

**Контакты:** Виктор Григорьевич Овсянников [nataalexeeva@gmail.com](mailto:nataalexeeva@gmail.com)

*Mechanisms of abnormality of leukocytic phagocytic activity in acute somatic pain in pubertal period*

*V.G. Ovsyannikov, V.V. Alekseev, N.S. Alekseeva, V.S. Otlivshikova, N.N. Juravleva*

*SEI of HPT «Rostov State Medical University of Roszdrav», Rostov-on-Don*

*The influence of acute somatic pain on the system of white blood in ontogenesis was investigated in experiments on rats. Changes in phagocytic activity and cytochemical indices and some cytokines were assess in the dynamics of the two age groups during acute pain stimulation.*

*Revealed that the newborn animals the reaction of intense and rapid exhaustion, while the monthly rat leukocyte reaction to pain more coordinated.*

**Key words:** acute somatic pain, leucocytes, phagocytosis, cytokines.

**Contact:** Ovsyannikov [nataalexeeva@gmail.com](mailto:nataalexeeva@gmail.com)

В настоящее время накоплено достаточно много информации о морфологическом и биохимическом субстратах боли, ее особенностях при различных заболеваниях и принципах патогенетической терапии [6, 8, 9, 12, 24]. Налицо концентрация интересов исследователей на «ядре» боли, в то время как ее «веерные» механизмы удостоены несравненно меньшего внимания.

В литературе крайне ограничена информация о роли неспецифической резистентности организма при боли, в том числе и фагоцитоза, как наиболее ранней, срочной и эффективной неспецифической реакции организма [4, 10, 17, 19]. Очевидно, что механизмы фагоцитоза его регуляция мало изучены и приобретают самостоятельное значение в контексте патогенеза боли. Целью настоящего исследова-

Таблица 1. Изменения фагоцитарной активности у новорожденных крыс

Группы	Фагоцитарный индекс, %	Фагоцитарное число
Исходный фон	50,4±1,8	2,1±0,1
Острое болевое воздействие		
через 2 мин	47,0±0,6	2,7±0,1 <sup>1</sup>
через 60 мин	49,9±0,9 <sup>2</sup>	2,6±0,1 <sup>1</sup>

**Примечание.** <sup>1</sup>– различия достоверны по отношению к исходному фону; <sup>2</sup>– различия достоверны между группами с острым болевым воздействием.

Таблица 2. Изменения фагоцитарной активности у крыс месячного возраста

Группы	Фагоцитарный индекс, %	Фагоцитарное число
Исходный фон	53,2±1,2	3,1±0,1
Острое болевое воздействие		
через 2 мин	42,8±1 <sup>1</sup>	2,1±0,1 <sup>1,2</sup>
через 60 мин	40,3±0,8 <sup>1</sup>	2,8±0,1

**Примечание.** <sup>1</sup>– различия достоверны по отношению к исходному фону,  $p < 0,05$ ; <sup>2</sup>– различия достоверны между группами с острым болевым воздействием,  $p < 0,05$  (по t-критерию Стьюдента).

дования явилось изучение онтогенетических аспектов изменения фагоцитарной активности лейкоцитов при острой соматической боли.

#### Материал и методы

Исследования выполнены на 180 неполовозрелых нелинейных белых крысах обоего пола без учета половых различий. Все экспериментальные животные были разделены на 2 возрастные группы: новорожденные (3–4 дневные) – 90 крыс, и месячные (90 крыс). Возрастные группы формировались в соответствии с физиологическими критериями периодизации раннего постнатального онтогенеза: 1–7-е сутки – период новорожденности; 30–35 дней – ранний препубертатный период [5].

В работе выполнено 3 серии исследований: 1-я серия посвящена определению фагоцитарной активности. Оценивали изменение фагоцитарного индекса (ФИ) и фагоцитарного числа (ФЧ); 2-я серия посвящена изучению изменений компонентов цитохимических реакций в лейкоцитах (пероксидаза, щелочная фосфатаза и гликоген) после болевого воздействия; в 3-й серии изучали изменения внутрисистемных гуморальных регуляторов белой крови – ин-

терлейкинов: ИЛ 1 $\alpha$ , 4, 6 и фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО  $\alpha$ ). Каждая серия включала в себя 2 возрастные группы, а в каждой возрастной группе исследовали исходный фон, изменения через 2 мин и через 60 мин после острого болевого воздействия.

Острую соматическую боль (ОСБ) моделировали путем 2-минутного электрокожного раздражения корня хвоста крыс импульсным током (частота импульсов – 100 Гц; амплитуда импульса – 50 В; длительность импульса – 500 мс) с помощью электростимулятора ЭСУ-2.

Забор материала для исследования производили на пике развития ноцицептивной реакции (через 2 мин после электростимуляции) и в посттравматическом периоде (через 60 мин после электростимуляции). Для получения биологического материала крыс декапитировали с помощью гильотины и забирали

кровь. Все манипуляции с экспериментальными животными проводили в соответствии с Приказом МЗ РФ №267 «Об утверждении правил лабораторной практики» от 19 июня 2003 г.

Фагоцитарную активность лейкоцитов измеряли *in vitro* по методу Д.К. Новикова и В.И. Новикова [11]. Для определения пероксидазы в лейкоцитах использовали метод Леле [15]. Щелочную фосфатазу в лейкоцитах оценивали по методу Хейхоу и Кваглино [18, 23]. Для исследования содержания гликогена в лейкоцитах использовали метод ШИК-реакции по Мак-Манусу, основанный на принципе окисления гликолевых групп йодной кислотой, с образованием диальдегидных соединений, которые окрашиваются реактивом Шиффа [13].

Концентрацию интерлейкинов (ИЛ 1 $\alpha$ , 4, 6) и ФНО  $\alpha$  в сыворотке крови экспериментальных крыс определяли методом иммуноферментного анализа с помощью наборов фирмы Bender MedSystems (Europe) [20–22]. Приготовление растворов стандартов, конъюгатов, промывочного и рабочего буфера проводили согласно инструкции к набору [25].

Таблица 3. Цитохимические исследования лейкоцитов у новорожденных крыс при острой соматической боли

Фермент	Название опыта	Степень цитохимических реакций, % ( $M \pm m$ )				% положительно реагирующих клеток	Средний цитохимический коэффициент ( $\kappa$ ) ( $M \pm m$ )
		0	I	II	III		
Щелочная фосфатаза	Контроль	1±0,13	28±1,36	54±1,52	17±2,34	99	1,89±0,04
	Боль через 2 мин	–	20±2,14 <sup>2</sup>	56±1,85	24±2,33 <sup>2</sup>	100	2,04±0,04 <sup>1</sup>
	Боль через 60 мин	–	16±2,08 <sup>2</sup>	47±3,32 <sup>2,3</sup>	37±2,51 <sup>2,3</sup>	100	2,21±0,03 <sup>1</sup>
Пероксидаза	Контроль	–	36±1,48	64±1,48	–	100	1,64±0,01
	Боль через 2 мин	2±0,32 <sup>2</sup>	34±1,17	64±1,36	–	98	1,65±0,01
	Боль через 60 мин	1±0,16 <sup>2</sup>	34±1,56	65±1,53	–	99	1,66±0,02
Гликоген	Контроль	4±0,56	26±1,52	49±1,48	21±2,23	96	1,95±0,04
	Боль через 2 мин	6±0,37 <sup>2</sup>	32±1,56 <sup>2</sup>	44±1,99 <sup>2</sup>	18±2,22	94	1,85±0,03
	Боль через 60 мин	3±0,45 <sup>3</sup>	47±1,82 <sup>2,3</sup>	39±2,13 <sup>2,3</sup>	11±2,28 <sup>2,3</sup>	97	1,63±0,04 <sup>1</sup>

**Примечание.** <sup>1</sup> –  $p < 0,05$  в сравнении с исходным фоном (по  $\chi$ -критерию ван дер Вардена); <sup>2</sup> –  $p < 0,05$  по отношению к исходному фону (по t-критерию Стьюдента); <sup>3</sup> –  $p < 0,05$  между группами с острым болевым воздействием (по t-критерию Стьюдента).

Таблица 4. Цитохимические исследования лейкоцитов у крыс месячного возраста при острой соматической боли

Фермент	Название опыта	Степень цитохимических реакций, % ( $M \pm m$ )				% положительно реагирующих клеток	Средний цитохимический коэффициент (к) ( $M \pm m$ )
		0	I	II	III		
Щелочная фосфатаза	Контроль	1±0,11	25±1,42	60±2,06	14±2,69	99	1,89±0,04
	Боль через 2 мин	—	32±1,78 <sup>2</sup>	55±1,57	13±2,1	100	1,81±0,04
	Боль через 60 мин	1±0,16 <sup>3</sup>	16±1,85 <sup>2,3</sup>	54±1,71 <sup>2</sup>	29±2,8 <sup>2,3</sup>	99	2,11±0,05
Пероксидаза	Контроль	—	31±1,94	53±2,23	16±2,93	100	1,85±0,04
	Боль через 2 мин	—	31±1,48	50±1,99	19±1,99	100	1,88±0,03
	Боль через 60 мин	—	26±1,69 <sup>2,3</sup>	48±1,86	26±2,92 <sup>2,3</sup>	100	2±0,04 <sup>1</sup>
Гликоген	Контроль	2±0,32	31±1,92	50±1,88	17±2,56	98	1,86±0,04
	Боль через 2 мин	2±0,32	54±2 <sup>2</sup>	38±1,87 <sup>2</sup>	6±1,24 <sup>2</sup>	98	1,51±0,03 <sup>1</sup>
	Боль через 60 мин	2±0,26	48±2,04 <sup>2,3</sup>	40±2,18 <sup>2</sup>	10±1,47 <sup>2,3</sup>	98	1,61±0,03 <sup>1</sup>

**Примечание.** <sup>1</sup>—  $p < 0,05$  в сравнении с исходным фоном (по  $\chi$ -критерию ван дер Вардена); <sup>2</sup>—  $p < 0,05$  по отношению к исходному фону, (по t-критерию Стьюдента); <sup>3</sup>—  $p < 0,05$  между группами с острым болевым воздействием (по t-критерию Стьюдента).

Достоверность различий по количественным признакам определяли с помощью критерия Стьюдента (t) для малых выборок, признавая их статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Достоверность различий качественных показателей оценивали с помощью непараметрического критерия статистики ( $\alpha$ ) ван дер Вардена [1, 14].

### Результаты и обсуждение

Результаты исследований фагоцитарной активности представлены в табл. 1 и 2.

Через 2 мин после нанесения ОСБ у новорожденных крыс ФИ не отличался от исходного фона, в то же время ФЧ увеличивалось. Через 60 мин после ОСБ показатели, характеризующие фагоцитарную активность, практически не претерпевали изменений.

У крыс месячного возраста через 2 мин после ОСБ ФИ и ФЧ снижались по сравнению с исходным состоянием. Через 60 мин ФИ продолжал оставаться сниженным в сравнении с исходным состоянием, однако сами фагоциты постепенно восстанавливали активность: ФЧ приблизилось к исходным значениям (см. табл. 2).

Результаты исследования цитохимических характеристик нейтрофилов крыс разных возрастов представлены в табл. 3 и 4.

Активность щелочной фосфатазы как у новорожденных, так и у особой препубертатного периода примерно одинакова. Значения цитохимического коэффициента тождественны, а распределение клеток по уровню насыщенности щелочной фосфатазой в одной группе практически повторяет распределение в другой группе животных.

Активность пероксидазы выше у крыс препубертатного возраста. В отличие от новорожденных, у крыс месячного возраста клетки с максимальной насыщенностью пероксидазой присутствуют в 16% случаев.

Распределение гликогена в лейкоцитах крыс разного возраста не имеет существенных различий, просматривается лишь тенденция превалирования лейкоцитов с высоким содержанием гликогена у новорожденных крыс.

Таким образом, распределение щелочной фосфатазы и гликогена в нейтрофилах интактных новорожденных животных и животных препубертатного возраста практически тождественно, активность пероксидазы выше у крыс месячного возраста, что можно расценивать как более высокую готовность к отражению микробной агрессии. С возрастом происходит созревание кислородзависимых механизмов фагоцитоза — системы «респираторного взрыва»,

одним из компонентов которой является пероксидаза. Так как «респираторный взрыв» базируется на пентозофосфатном окислении глюкозы, становится понятной тенденция возрастного снижения содержания гликогена.

Уже через 2 мин после ОСБ у новорожденных крыс наблюдается накопление щелочной фосфатазы в клетках. Обедненные клетки насыщаются ферментом, а потому удельный вес клеток первой (I) группы падает, а третьей (III) — возрастает. Общая направленность процесса сохранялась в динамике эксперимента.

Активность пероксидазы лейкоцитов новорожденных крыс практически не менялась в ответ на ОСБ ни сразу, ни через 60 мин. Крысы препубертатного возраста, в отличие от новорожденных, демонстрировали достаточно выраженную цитохимическую реакцию. Общая направленность изменения показателей отражала нарастание активности изучаемого фермента после электростимуляции, что свидетельствует о функциональном созревании кислородзависимых механизмов фагоцитоза.

Гликоген нейтрофилов новорожденных крыс лабилен, оперативно включаясь в реакцию на болевое раздражение. Первичная реакция на боль ведет к потере гранул, но уже через час содержание гликогена обретает явную тенденцию к восстановлению. Истощение активности гликогена в большей степени отмечается у новорожденных животных, оно нарастает в динамике эксперимента. Очевидно, активация фагоцитоза у них более энергозатратна.

Результаты исследований цитокинов представлены в табл. 5.

В сыворотке крови новорожденных крыс после ОСБ уже через 2 мин отмечается увеличение уровня ИЛ 1 $\alpha$ , через час этот показатель падает, однако не достигает исходных значений. Уровень ИЛ 1 $\alpha$  крыс месячного возраста превышал таковой у новорожденных. Нанесение болевого раздражения, в отличие от новорожденных крыс, не вызвало прироста ИЛ 1 $\alpha$  в сыворотке. Через 60 мин после ОСБ уровень ИЛ 1 $\alpha$  достоверно увеличивался.

У новорожденных крыс через 2 мин после ОСБ происходит увеличение содержания ИЛ 6. Животные препубертатного возраста имели фоновые значения ИЛ 6 в 1,5 раза выше такового у новорожденных.

Нанесение болевого раздражения новорожденным животным вызвало реакцию, полярную той, которая отмечалась в отношении ИЛ 1 $\alpha$  и ИЛ 6. Наблюдалось уменьшение уровня ФНО  $\alpha$ . Через 60 мин содержание ФНО  $\alpha$  у но-

Таблица 5. Исследования изменения уровня цитокинов в сыворотке крови при ОСБ у крыс в онтогенезе

Возраст	Категория	Цитокины			
		ИЛ 1	ИЛ 4	ИЛ 6	ФНО $\alpha$
Новорожденные	Исходный фон	4,85±0,29	2,67±0,32	36,55±4,12	60,37±6,65
	Через 2 мин после ОСБ	6,6±0,5 <sup>1</sup>	6,71±0,43 <sup>1</sup>	58,41±4,67 <sup>1</sup>	38,08±3,02 <sup>1</sup>
	Через 60 мин после ОСБ	5,68±0,6	4,14±0,38 <sup>1,2</sup>	41,74±5,51 <sup>2</sup>	30,25±2,68 <sup>1,2</sup>
Месячные	Исходный фон	6,49±0,53	3,31±0,41	50,95±6,53	18,35±1,77
	Через 2 мин после ОСБ	5,95±0,69	7,8±0,47 <sup>1</sup>	56,08±4,58	21,66±3,99
	Через 60 мин после ОСБ	8,54±0,41 <sup>1,2</sup>	4,38±0,51 <sup>2</sup>	49,59±13,33	28,72±2,12 <sup>1</sup>

Примечание. <sup>1</sup>—  $p \leq 0,05$  по отношению к исходному фону; <sup>2</sup>—  $p \leq 0,05$  между группами с острым болевым воздействием.

врожденных крыс продолжало снижаться. Иная динамика прослеживалась у животных месячного возраста. В исходном состоянии содержание ФНО  $\alpha$  у них было втрое ниже, чем у новорожденных. Нанесение интенсивного болевого раздражения вызвало через 60 мин увеличение содержания ФНО  $\alpha$ .

После болевой стимуляции динамика изменения ИЛ 4 у животных обеих возрастных групп была идентичной. Содержание ИЛ 4 увеличивалось уже через 2 мин после ОСБ, а к концу 1-го часа стремилось к исходным значениям.

В заключение следует подчеркнуть, что динамика цитокинов весьма неоднородна. Особенности реакции зависят как от вида цитокина, так и от возраста исследуемых животных. В целом у животных раннего возраста фагоцитарная система функционально еще не готова к обеспечению полноценной неспецифической резистентности. У животных препубертатного возраста реакция лейкоцитов на боль более координирована. Она менее бурная, прослеживается синхронная активация ферментов, обеспечивающих переваривающую функцию фагоцитов.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

- Боровиков В. STATISTICA. Искусство анализа данных на компьютере: Для профессионалов. — СПб., 2003.—688 с.
- Вальдман А.В., Игнатов Ю.Д. Центральные механизмы боли. — Л., 1976.—191 с.
- Васильев Ю.Н., Игнатов Ю.Д., Кочан А.Г. и др. Анальгетические эффекты акупунктуры у крыс в свободном поведении и его изменение под влиянием морфина и налоксона//Бюлл. exper. биол. и мед. — 1979.— №11.—С.566—569.
- Вейн А.М., Авруцкий А.М. Боль и обезболивание.—М., 1997.—280 с.
- Западнюк И.П., Западнюк В.И., Захария Е.А. и др. Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте. — Киев, 1983.—383 с.
- Игнатов Ю.Д. Теоретические и прикладные аспекты боли//Экспериментальные и клинические формы болеутоляющих веществ. — Л., 1986.—С.14—17.
- Кольма Я., Рем К.Г. Наглядная биохимия. — М., 2004.—380 с.
- Крыжановский Г.Н. Патологические интеграции в нервной системе // Бюлл. exper. биол. и мед. — 2000.—Т.129, №2.—С.124—128.
- Кукушкин М.Л., Хитров Н.К. Общая патология боли. — М., 2004.—144 с.
- Мазурин А.В., Воронцов И.М. Пропедевтика детских болезней.—СПб., 2000.—408 с.
- Новиков Д.К., Новикова В.И. Методические рекомендации по экспериментальному изучению иммунотоксических свойств химических факторов окружающей среды. — М., 1989.—С.21—22.
- Овсянников В.Г. Очерки патофизиологии боли. — Ростов н/Д, 2003.—159 с.
- Пирс Э. Гистохимия. — М., 1962.—964 с.
- Реброва О.Я. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. — М., 2003.—312 с.
- Роскин Г.И., Левинсон Л.Б. Микроскопическая техника. — М., 1957.—469 с.
- Углов Ф.Г., Копылов В.А. Боль как стимулятор защитных и репаративных процессов // Вестн. хир. им. Г.И. Грекова. — 1985.—Т.134, №6.—С.17—22.
- Филин В.И., Толстой А.Д. Энциклопедия боли. — СПб., 1996.—480 с.
- Хейхоу Ф.Г.Дж., Кваглино Д. Гематологическая цитохимия/Под ред. Н.С. Кисляк — М., 1983.—319 с.
- Штрибель Х.В. Терапия хронической боли. — М., 2005.—304 с.
- Auron P.E., Webb A.C., Rosenwasser L.J. et al. Nucleotide sequence of human monocyte interleukin 1 precursor cDNA//Proc. Natl. Acad. Sci. USA — 1984.—Vol.81.—P.7907.
- Cayphas S., van Damme J., Vink A. et al. Identification of an interleukin HPI-like plasmacytoma growth factor produced by L cells in response to viral infection// J. Immunol.—1987. — Vol.139.—P.2965—2969.
- Dinarello C.A. An update on human interleukin-1: from molecular biology to clinical relevance//J. Clin. Immunol. — 1985.—Vol.5.—P.285.
- Heyhoe F.G.J., Quaglini A. Cytochemical demonstration and measurement of leucocyte alkaline phosphatase activity in normal and pathological states by a modified azo — dye coupling technique//Brit. J. Hemat. — 1958.—Vol.4.—P.375.
- Jones A.K.P., Kulkarni B., Derbyshire S.W.G. Pain mechanisms and their disorders Imaging in clinical neuroscience //Brit. Med. Bull. — 2003.—Vol.65.—P.83—93.
- Wood D.D., Bayne E.K., Gowen M.B. et al. The four biochemically distinct species of human interleukin 1 all exhibit similar biologic activities//J. Immunol. — 1985.—Vol.143.—P.895.

# ПРИМЕНЕНИЕ СИЛЬНЫХ ОПИОИДОВ В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ. ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ, СОПОСТАВЛЕНИЯ, ТЕНДЕНЦИИ, ПРОБЛЕМЫ

М.В. Пчелинцев, Э.Э. Звартау

Институт фармакологии им. А.В. Вальдмана Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова

*Борьба с болью является одной из важнейших задач в работе врача, поскольку боль очень часто служит причиной страданий и обращения пациента за помощью. Наиболее эффективными болеутоляющими средствами при интенсивной острой и хронической боли на сегодня остаются алкалоиды опия и их синтетические аналоги — опиоидные анальгетики (опиаты, опиоиды). Рациональное применение опиоидов, достаточное в качественном и количественном аспектах, является важным фактором эффективной борьбы с интенсивной болью. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) и Международный комитет по контролю за использованием наркотиков (International Narcotics Control Board, INCB; www.incb.org) активно занимаются мониторингом потребления опиоидов в различных странах мира. Целью деятельности INCB за использованием наркотиков является достижение равновесия в национальной политике применения опиоидов. Это равновесие предполагает, с одной стороны, создание эффективного режима контроля за использованием опиоидов с целью недопущения их утечки в нелегальный оборот, а с другой — обеспечение адекватной медицинской доступности препаратов группы как в организационном, так и в законодательном плане. Доступность опиоидов обеспечивает эффективное противоболевое пособие всем нуждающимся больным. Индикатором эффективного лечения интенсивной боли, по мнению экспертов ВОЗ и INCB, является уровень потребления в той или иной стране сильных опиоидов. Расчет общепринятых фармакоэпидемиологических показателей потребления сильных опиоидов в России и ее отдельных регионах, например в Санкт-Петербурге, позволяет проводить достаточно точные и корректные сопоставления с аналогичными показателями других стран мира.*

*Целью настоящего исследования был анализ фармакоэпидемиологических показателей потребления сильных опиоидов (морфина, фентанила, омнопона, промедола) в Санкт-Петербурге за период 2000—2008 гг. Специальное внимание уделено динамике этих показателей и сопоставлению их абсолютных значений с аналогичными показателями, рассчитанными для других стран мира.*

**Ключевые слова:** боль, опиоиды, морфин, фентанил, фармакоэпидемиология.

**Контакты:** Михаил Владимирович Пчелинцев [apis@spmu.rssi.ru](mailto:apis@spmu.rssi.ru)

*The use of strong opioids in St.-Petersburg. Pharmacoepidemiological indices, comparisons, trends and problems*

*M.V. Pchelintsev, E.E. Zvartau*

*Institute of pharmacology n.a. A.V. Val'dman of St.-Petersburg state medical university n. a. I.P. Pavlov*

*Pain control is one of the most important problem in the work of a doctor, very often the pain is a cause of suffering and seeking medical advice. The present day the most effective analgesics for treatment of intensive acute and chronic pain are opium alkaloids and their synthetic analogs — opioid analgesics (opiates, opioids). Rational use of opioids (adequate from point of view both quantitative and qualitative) is an important factor for effective control of intense pain. World Health Organization and the International Narcotics Control Board (INCB; www.incb.org) actively engage in monitoring of the opioids use in different countries. The aim of the INCB is to achieve a balance in the national policy of opioids use. This balance includes, on the one hand, an effective verification regime for the use of opioids in order to prevent their illicit traffic, and, on the other hand, supply of adequate access to medical use of drugs group, both in institutional and legislative level. Opioids availability provides effective analgesic help for all painful patients. According to expert opinion (WHO and INCB), an indicator of effective treatment of intense pain is the level of strong opioids use in a country. Calculation of common pharmacoepidemiological indices of use of strong opioids in Russia and its individual regions, for example, in St. Petersburg, allows to accurately match it with corresponding figures in other countries.*

*The purpose of this study was to analyze pharmacoepidemiological indices of use of strong opioids (morphine, fentanyl, omnopon, promedol) in St. Petersburg for the period 2000—2008. Special attention is paid to the dynamics of these rates and comparison of absolute values with calculated adequate data for other countries.*

**Key words:** pain, opioids, morphin, phentanal, pharmacoepidemiology.

**Contact:** Pchelintsev [apis@spmu.rssi.ru](mailto:apis@spmu.rssi.ru)

## Материал и методы

На основании данных о потреблении сильных опиоидов за рассмотренный период времени в Санкт-Петербурге, которые были получены от ОАО «Центральная фармацевтическая база Санкт-Петербурга», был рассчитан ряд фармакоэпидемиологических показателей потребления препаратов, рекомендованных ВОЗ [5]. Анализ проводился с использованием для расчетов «установленной суточной дозы» («defined daily dose — DDD»). На ее основе были рассчитаны показатели-коэффициенты («DDD на 1000 жителей», «DDD на 1000 жителей в сутки», «DDD на миллион жите-

лей в день»). Для расчетов коэффициентов использовали официальные показатели численности населения Санкт-Петербурга, которая в анализируемый период колебалась от 4 741 923 человек в 2000 г. до 4 568 047 человек в 2008 г. Было проведено рейтинговое и количественное сопоставление полученных данных с данными по потреблению опиоидов в различных странах мира. С этой целью использованы данные сайтов Международного комитета по контролю за использованием наркотиков (www.incb.org) и сайта организации «Группа исследований боли и политики применения опиоидов» Университета Висконсина, Мэдисон,



Таблица 1. Значение показателя «DDD на 1000 жителей в сутки» для препаратов из группы сильных опиоидов в Санкт-Петербурге в период 2000—2008 гг.

Год	Морфина гидрохлорид	Морфина сульфат	Омнопон	Промедол	Фентанил (парентеральное введение)	Фентанил (трансдермальное введение)	Бупренорфин
2008	0,0096	0,0096	0,0034	0,0164	0,0717	0,006	0
2007	0,0085	0,0115	0,0090	0,0166	0,0606	0,0052	0,00018
2006	0,0069	0,0154	0,0084	0,0184	0,060	0,0037	0,00035
2005	0,0100	0,0071	0,0122	0,0199	0,0519	0	0,00022
2004	0,0125	0,00021	0,0159	0,021	0,049	0	0
2003	0,0125	0,000007	0,0171	0,023	0,048	0	0
2002	0,0152	0,00025	0,0213	0,024	0,046	0	0
2001	0,0179	0,0012	0,0267	0,0271	0,042	0	0
2000	0,0261	0,00056	0,0206	0,0302	0,037	0	0

США (Pain&Policy Studies Group — PPSG; www.painpolicy.wisc.edu), а также данные ряда публикаций.

#### Результаты и обсуждение

В ходе мониторинга потребления сильных опиоидов за период 2000—2008 гг. выявлено, что в Санкт-Петербурге для нужд стационаров и аптек отпускались: морфина гидрохлорид, морфина сульфат (энтеральная пролонгированная форма морфина), омнопон, тримеперидин для парентерального введения, фентанил для парентерального введения, фентанил для трансдермального введения, бупренорфин для парентерального введения. Как видно из представленных в табл. 1 данных, до 2004 г. в Санкт-Петербурге анальгетическое пособие при интенсивной боли, в том числе хронической, осуществлялось практически только препаратами для парентерального введения (морфина гидрохлорид, омнопон, промедол). Не использовались препараты трансдермального фентанила.

Препараты пролонгированной энтеральной формы морфина сульфата применялись очень ограниченно и практически не влияли на рейтинг фармакоэпидемиологических показателей. В период с 2000 по 2008 г. отмечалась явная тенденция к количественному уменьшению в применении парентеральных форм опиоидов (за исключением парентеральной формы фентанила). Уровень потребления морфина гидрохлорида был максимальным в 2000 г. («DDD на 1000 жителей в сутки» составлял 0,0261), затем показатель неуклонно снижался, достигнув минимума (0,0069) в 2006 г. Дальнейшее повышение было очень незначительным и не превысило показателя 0,010. Аналогичная тенденция прослеживалась при использовании омнопона. У этого препарата имело место значительное снижение показателя «DDD на 1000 жителей в сутки» с максимального 0,0267 в 2002 г. до минимальных (0,0084) в г. Резкое уменьшение отпуска омнопона в 2008 г. («DDD на 1000 жителей в сутки» 0,0034) не является репрезентативным, так как определяется прекращением производства препарата и сокращением его поставок в Санкт-Петербург. Неуклонно уменьшалось потребление парентеральной формы промедола, которое снизилось с уровня 0,0302 в 2000 г. до 0,0164 в 2008 г. В целом снижение потребления парентеральных форм опиоидов в 2008 г. по сравнению с 2000 г. составило для морфина

62,8%; для промедола — 44,7%. Снижение уровня потребления парентеральных форм опиоидов вплоть до 2005 г. не объяснялось объективными причинами, например уменьшением числа нуждающихся пациентов.

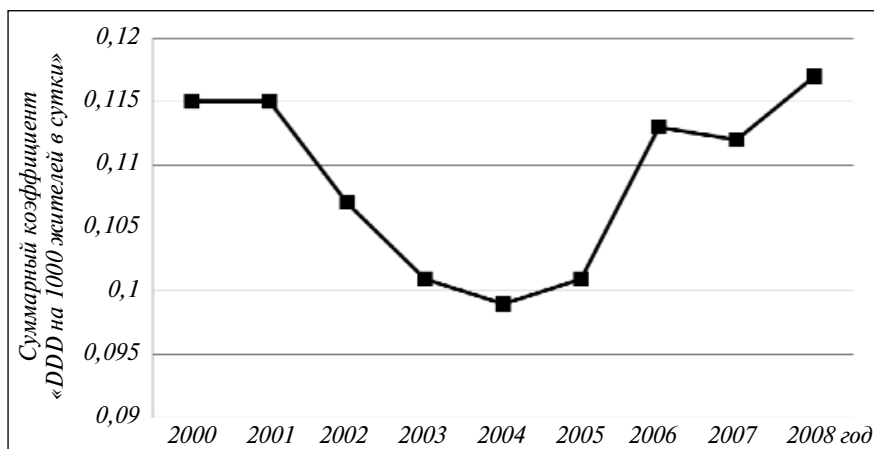
Количество онкологических больных, в том числе в IV стадии процесса, который обычно сопровождается интенсивной хронической болью, за анализируемый период не уменьшилось. Не уменьшилось и количество пациентов с острой болью, при которой также часто используются опиоиды для парентерального введения. Об этом косвенно свидетельствует тот факт, что показатель «DDD на 1000 жителей в сутки» для парентеральной формы фентанила все годы неуклонно нарастал. Это нарастание в проанализированный период составило 96% (с 0,037 в 2000 г. до 0,0717 в 2008 г.). Известно, что фентанил в парентеральной форме используется в условиях стационара для купирования и предупреждения интенсивной острой боли — проведения премедикации перед операцией или инвазивными диагностическими процедурами, а также для проведения нейролептаналгезии, например, у пациентов с инфарктом миокарда. К сожалению, бупренорфин — мощный опиоид с повышенным уровнем респираторной безопасности — применялся в Санкт-Петербурге в крайне незначительных количествах. А в последние годы он вообще не применялся, что связано с истечением срока регистрации на отечественную субстанцию бупренорфина.

С 2005 г. наряду с парентеральными препаратами в Санкт-Петербурге начали широко применять у амбулаторных онкологических пациентов энтеральную пролонгированную форму морфина сульфата, а с 2006 г. — фентанил для трансдермального введения. За период с 2006 по 2008 г. использование трансдермальной формы фентанила выросло на 62,2% (от 0,0037 «DDD на 1000 жителей в сутки» в 2006 г. до 0,006 в 2008 г.). Внедрение в клиническую практику этих двух препаратов существенно улучшило суммарные значения показателя «DDD на 1000 жителей в сутки» для всех сильных опиоидов. На рисунке видно, что динамика значения суммарного показателя «DDD на 1000 жителей в сутки» для всех сильных опиоидов, применявшихся в Санкт-Петербурге в анализируемый период, имеет U-образную форму. Восходящая часть кривой как раз и отражает влияние на суммарный фармакоэпидемиологи-

ческий показатель «DDD на 1000 жителей в сутки» внедрения в клиническую практику трансдермальной формы фентанила и энтеральной формы морфина.

Однако вне контекста фармакоэпидемиологических показателей потребления опиоидов в других странах показатели Санкт-Петербурга выглядят несколько абстрактно. За рубежом достаточно активно и регулярно публикуются данные по потреблению сильных опиоидов [6–7], что и позволяет провести сопоставление показателей. В табл. 2 и 3 приведены данные потребления морфина и фентанила соответственно в 5 странах Северной Европы за 2002–2006 гг. [8]. Для сравнения добавлены показатели потребления препаратов в этот же период для Санкт-Петербурга.

Как следует из данных, представленных в табл. 2 и 3, даже наименьшие показатели потребления морфина в Скандинавских странах (Финляндия) в 10 раз превосходили показатели Санкт-Петербурга. Аналогичные наименьшие показатели потребления фентанила в Швеции в 15 раз превосходили показатели Санкт-Петербурга. Несколько меньше различаются фармакоэпидемиологические показатели потребления морфина и фентанила в Санкт-Петербурге и странах Южной Европы. В работе [6] представлен показатель потребления («DDD на 1000 жи-



Динамика значения суммарного показателя установленной суточной дозы сильных опиоидов, применявшихся в Санкт-Петербурге с 2000 по 2008 г.

телей») фентанила и морфина для ряда стран Европы, в том числе Италии и Португалии, в 2003 г. (табл. 4). В таблицу добавлен аналогичный показатель за 2003 г. для Санкт-Петербурга.

Как видно из данных табл. 4, показатель «DDD на 1000 жителей» в Санкт-Петербурге для морфина в 2003 г. составил 4,56, т. е. находился на уровне показателя Португалии и незначительно уступал показателю Италии. Для фентанила значение показателя «DDD на 1000 жителей» в Санкт-Петербурге в 2003 г. составило 17,68. Оно превышало значение показателя для Португалии, но существенно

Таблица 2. Сравнение показателя «DDD на 1000 жителей в сутки» для морфина в ряде стран Северной Европы и в Санкт-Петербурге в период 2002–2006 гг.

Страна/Годы	2002	2003	2004	2005	2006
Дания	2,5	2,4	2,3	2,2	2,1
Норвегия	1,5	1,5	1,5	1,4	1,35
Финляндия	0,3	0,25	0,25	0,2	0,2
Швеция	1,2	1,1	1,1	1,05	0,95
Исландия	0,5	0,3	0,4	0,45	0,35
Санкт-Петербург	0,0152	0,0125	0,0127* (0,0125**+0,0002***)	0,017* (0,010**+0,007***)	0,0223* (0,0069**+0,0154***)

Примечание. \*— суммарный показатель для парентеральной (\*\*) и энтеральной (\*\*\*) форм морфина.

Таблица 3. Сравнение показателя «DDD на 1000 жителей в сутки» для фентанила в ряде стран Северной Европы и в Санкт-Петербурге в период 2002–2006 гг.

Страна/Годы	2002	2003	2004	2005	2006
Дания	1,2	1,3	1,3	1,55	1,6
Норвегия	0,8	0,85	0,9	0,95	1,0
Финляндия	0,7	0,8	0,9	1,2	1,35
Швеция	0,65	0,7	0,75	0,85	0,95
Исландия	1,75	1,95	1,45	1,6	2,0
Санкт-Петербург	0,046	0,048	0,049	0,052	0,0637* (0,060**+0,0037***)

Примечание. \*— суммарный показатель для парентеральной (\*\*) и трансдермальной (\*\*\*) форм фентанила.

Таблица 4. Сравнение показателя «DDD на 1000 жителей» для морфина и фентанила в ряде Европейских стран и в Санкт-Петербурге в 2003 г.

Страна	Морфин	Фентанил
Германия	75	332
Ирландия	45	135
Италия	7	66
Нидерланды	30	187
Португалия	5	8
Испания	20	185
Великобритания	96	120
Санкт-Петербург	4,56*	17,68

**Примечание.** \* — суммарный показатель для парентеральной и энтеральной форм морфина.

уступало показателям для других Западно-Европейских стран (в наименьшей степени Италии).

Развернутые данные, позволяющие судить о потреблении морфина и фентанила в России и Санкт-Петербурге, представлены на сайте организации «Группа исследований боли и политики применения опиоидов» Университета Висконсина, Мэдисон, США (Pain&Policy Studies Group — PPSG). На сайте приведены данные потребления морфина для 154 стран различных регионов мира в 2006 г. Уровень медицинского потребления морфина и фентанила представлен в виде показателя «миллиграммы на душу населения». Ведущее место по потреблению морфина занимают США, Канада и страны Европы. Россия занимает 94-е место по потреблению морфина среди представленных 154 стран. Соответствующий показатель Санкт-Петербурга в «миллиграммах на душу населения» в 2006 г. оказался почти в 2 раза выше, чем для России в целом (0,63 и 0,33 мг соответственно). Несколько лучше ситуация с рейтинговыми показателями России и Санкт-Петербурга по потреблению фентанила. В списке из 145 стран, для которых на сайте приведен показатель потребления фентанила, Россия занимала в 2006 г. 67-е место. Ведущие места занимают США и страны Европы (Германия, Бельгия, Дания). Показатели потребления фен-

танила в Санкт-Петербурге в 2006 г., как и в случае с морфином, превысили показатели для России в целом (0,0148 против 0,010 мг на душу населения) почти в 1,5 раза.

В представленных выше данных было проведено сопоставление фармакоэпидемиологических показателей только двух наиболее часто применяемых сильных опиоидов — морфина и фентанила. Естественно, встает вопрос, отражает ли это тенденцию по суммарному применению всех препаратов группы в целом? Возможно, что низкие по сравнению с Европейскими странами, США и Канадой фармакоэпидемиологические показатели для морфина и фентанила могут быть скомпенсированы в России применением других сильных опиоидов? Факт меньшего суммарного использования опиоидов в России по сравнению со странами Запада констатируется на качественном уровне во многих публикациях [1—4]. Однако сопоставления общего потребления сильных опиоидов, представленных в валидизированных фармакоэпидемиологических показателях в России и других странах мира, авторам удалось найти только на сайте INCB. Для оценки потребления опиоидов на сайте использован показатель «S-DDD» («DDD на миллион жителей в день»). Приведены его средние значения для 190 стран мира за период 2003—2005 гг. В табл. 5 приведены показатели потребления опиоидов в странах-лидерах и в России, взятые с сайта. Приведен ряд значений показателя, которые авторам удалось рассчитать за этот период для Санкт-Петербурга. Как видно из приведенных в табл. 5 данных, максимальные средние значения показателей суммарного потребления опиоидов, выраженные в «S-DDD» в период 2003—2005 гг., были в США, Канаде, Бельгии, Дании, Германии. Показатели России и Санкт-Петербурга существенно уступали показателям лидеров списка. В то же время показатели Санкт-Петербурга несколько превышали значения «S-DDD» для морфина, фентанила и «прочих опиоидов» по России в целом. В полной версии таблицы, приведенной на сайте Международного комитета, Россия занимает 85-е рейтинговое место из 190 стран по суммарному потреблению опиоидов. Как видно из табл. 5, в странах с наибольшим использованием опиоидов применяется практически вся «палитра» препаратов группы, но с разной степенью интенсивности. В Бельгии в наибольшей степени применяется фентанил, но незначительно используется оксикодон. В США, Канаде, Дании, напротив, оксикодон применяется очень активно. В России и Санкт-Петербурге используется значительно меньшая номенклатура опиоидов по сравнению с

Таблица 5. Средний уровень потребления сильных опиоидов в России и ряде стран мира за период 2003—2005 гг. в S-DDD (DDD на миллион жителей в день)

Страна	Кодеин	Фентанил	Гидрокодон	Гидроморфон	Метадон	Морфин	Оксикодон	Петидин	Тилидин	Прочие	Всего
США	1	6996	15 992	396	4494	1400	4099	134	0	20	33 532
Бельгия	39	12 058	139	38	2499	342	4	22	2481	1076	18 698
Канада	193	4428	223	1864	2445	1866	2871	172	0	71	14 133
Дания	0	5277	1	44	4594	1677	1222	102	0	774	13 691
Германия	2	6293	14	193	1440	539	492	15	3736	248	12 972
Россия	66	39	0	0	0	13	0	0	0	28	146
Санкт-Петербург	н/д	50	0	0	0	14	0	0	0	36	н/д

**Примечание.** н/д — нет данных.

Таблица 6. Частота использования различных опиоидов в странах мира за период 2003—2005 гг.

Препарат	Кодеин	Фентанил	Гидрокодон	Гидроморфон	Метадон	Морфин	Оксикодон	Петидин	Тилидин	Прочие
Количество стран, в которых используется препарат	101	156	21	26	80	161	52	146	12	84
Процент от общего числа стран, предоставивших сведения об использовании опиоидов	53,16	82,11	11,05	13,68	42,11	84,74	27,37	76,84	6,32	44,21

**Примечание.** Общее количество стран, предоставивших информацию по применению сильных опиоидов в 2003—2005 гг., составляет 190.

США, Канадой и Европейскими странами. В нашей стране активно применяются фентанил и морфин, а также ряд опиоидов, отнесенных к «прочим» — промедол (тримеперидин), омнопон. Фармакоэпидемиологический показатель для кодеина в основном определяется его применением не как анальгетика, а как препарата с выраженным противокашлевым эффектом, часто отпускаемого пациентам, страдающим ОРВИ и гриппом, без рецепта врача.

Анализ частоты использования отдельных опиоидов в разных странах показывает (табл. 6), что наиболее часто применяемыми препаратами являются морфин (используется в 84,74% из 190 стран) и фентанил (используется в 82,11% стран). Более чем в половине стран мира применяются петидин (мепиридин) и кодеин. Достаточно часто используется запрещенный в России метадон, который известен не только как анальгетик, но и как средство заместительной терапии при лечении героиновых наркоманий.

Представленные данные свидетельствуют, что структуру использования сильных опиоидов в Санкт-Петербурге в период с 2000 по 2004 г. нельзя признать оптимальной с позиций международных рекомендаций. Так, для лечения и острой, и хронической боли использовались практически только препараты для парентерального введения. Внедрение в клиническую практику пролонгированного энтерального морфина и трансдермального фентанила способствовало росту уровня фармакоэпидемиологических показателей потребления препаратов группы. Уменьшение потребления сильных парентеральных опиоидов (морфина гидрохлорида, омнопона и тримеперидина) до 2005 г. не объяснялось объективными факторами — снижением числа нуждающихся пациентов или отсутствием препаратов на базе и в аптеках. Эту тенденцию можно объяснить только нежеланием врачей инициировать процедуру назначения и выписки сильных опиоидов в связи с тем, что она строго регламентирована и находится под жестким контролем со стороны администрации медицинских учреждений и подразделений наркополиции. Зная это, врачи стараются максимально долго, подчас неоправданно долго с медицинской точки зрения, использовать препараты второй степени «лестницы обезболивания ВОЗ» — трамадол + НПВП или парацетамол + трамадол, выписка которых не столь жестко регламентирована и контролируется.

Начиная с 2005 г. уменьшение потребления сильных опиоидов в парентеральной форме было связано с их частичным замещением в лечении хронической боли препаратами в неинвазивной (энтеральной) форме, а с 2006 г. — в трансдермальной форме. В результате увеличения использования трансдермальной формы фентанила и энтеральной формы

морфина сульфата у больных с интенсивной хронической болью существенно уменьшается или делается полностью ненужным применение у них парентеральных форм морфина, омнопона и промедола. Активное применение неинвазивных опиоидов позволило в Санкт-Петербурге преодолеть негативную тенденцию снижения суммарного потребления всех сильных опиоидов и с 2006 г. увеличить этот показатель.

К сожалению, отмеченная тенденция к снижению применения энтеральной формы морфина в 2007 и 2008 гг. говорит о конкурентных взаимоотношениях, возникших у этого препарата с трансдермальной формой фентанила. Более рациональным было бы дальнейшее увеличение потребления обоих неинвазивных препаратов сильных опиоидов за счет вытеснения ими парентерально вводимых препаратов. Очень мало в проанализированный период в Санкт-Петербурге применялся мощный опиоид с улучшенным профилем респираторной и наркологической безопасности — бупренорфин, что говорит о недостаточном знакомстве врачей с этим лекарством и активности по дистрибуции препарата производителем. В 2007—2008 гг. выпуск препарата вообще был приостановлен в связи с процессом перерегистрации субстанции. Лекарственные формы бупренорфина для сублингвального и трансдермального введения препарата, позволяющие эффективно лечить интенсивную хроническую боль, в настоящее время не используются ни в Санкт-Петербурге, ни в других регионах России. В этих формах бупренорфин производится пока только за рубежом, а ввоз в Россию даже зарегистрированных препаратов в сублингвальной и трансдермальной формах в последние годы не осуществляется.

Выявленное нарастание использования фентанила для парентерального введения свидетельствует об увеличении числа операций и других инвазивных, в том числе высокотехнологических, лечебно-диагностических процедур, сопровождающихся острой болью и требующих проведения анестезиологического пособия с использованием препарата. Сопоставление абсолютных значений фармакоэпидемиологических показателей потребления препаратов из группы опиоидов в России, в Санкт-Петербурге и в других странах мира свидетельствует, что они значительно уступают аналогичным показателям большинства стран Западной Европы, США и Канады. С целью совершенствования терапии острой и хронической боли необходимо существенное количественное увеличение медицинского потребления сильных опиоидов, изменение структуры потребления препаратов группы. В частности, использование морфина, фентанила, бупренорфина в лекарственных формах для энтерального, трансдермального, сублингвального, трансбуккального введения.

## ЛИТЕРАТУРА

- Новиков Г.А., Осипова Н.А. Лечение хронической боли онкологического генеза: Учебное пособие. — М., 2005.—83 с.
- Осипова Н.А., Абузарова Г.Р., Петрова В.В. Принципы клинического применения наркотических и ненаркотических анальгетических средств при острой и хронической боли: Методические указания. Практическое руководство для врачей. — М., 2005.—79 с.
- Пчелинцев М.В., Громова Л.Ю., Звартау Э.Э. Фармакоэпидемиологическое исследование качественной и количественной структуры отпуска наркотических анальгетиков в Санкт-Петербурге гражданам, имеющим право на льготу за период 2001—2005 гг.// Хронические болевые синдромы. Тез. докл. Рос. науч.-практич. конф. с междунар. участием. — Новосибирск, 2007.— С.323—325.
- Штрибель Х.В. Терапия хронической боли: Практическое руководство: Пер. с нем./Ред. Осипова Н.А., Данилова А.Б., Осипова В.В. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005.—303 с.
- Bergman U. et al., eds. Studies in drug utilization. Methods and applications. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 1979 (WHO Regional Publications, European Series No 8).
- De Conno F., Ripamonti C., Brunelli C. Opioid purchases and expenditure in nine western European countries: «Are we killing off morphine?»//J. Palliative Med. — 2005.—Vol.19.—P.179—184.
- Hamunen K., Laitinen-Parkkonen P., Paakkari P. et al. What do different databases tell about the use of opioids in seven European countries in 2002?//Eur. J. Pain. — 2008.—Vol.12(6).—P.705—715.
- Hamunen K., Paakkari P., Kalso E. Trends in opioid consumption in the Nordic countries 2002—2006//Eur. J. Pain. — 2009.Vol.13(9).—P.954—962.
- Hudec R., Tisonova J., Bozekova L., Foltan V. Trends in consumption of analgesics in Slovak Republic during 1998—2002//Eur. J. Clin. Pharmacol. — 2004.—Vol.60(6).—P.445—448.

## АНАЛИЗ МЕДЛЕННЫХ КОЛЕБАНИЙ РИТМА СЕРДЦА У ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕВЫМИ СИНДРОМАМИ В ОБЛАСТИ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ

А.Ф. Беляев, И.Л. Ли

Владивостокский государственный медицинский университет, Приморский институт вертеброневрологии и мануальной медицины, Владивосток

*В работе методом спектрального анализа ритма сердца у пациентов с болевыми синдромами в области грудной клетки изучали эффективность использования остеопатических технологий. Сделан вывод о возможности использования метода спектральной оценки медленноволновых колебаний ритма сердца для разработки тактики лечения.*

**Ключевые слова:** спектральный анализ ритма сердца, болевые синдромы в области грудной клетки, остеопатические технологии.  
**Контакты:** Анатолий Федорович Беляев [inmanmed@mail.primorye.ru](mailto:inmanmed@mail.primorye.ru)

### *Analysis of slow oscillations in heart rate in patients with chest pain*

A.F. Belyaev, I.L. Li

Vladivostok State Medical university and Institute of Vertebral Neurology and Manual Medicine, Vladivostok

*The article reports investigation of effectiveness of osteopathic technique by means of spectral analysis of heart rate variability in patients with chest pain. It was concluded that use of spectral analysis of slow oscillations in heart rate is possible for algorithm design of treatment.*

**Key words:** spectral analysis of heart rate, chest pain, osteopathic technique.  
**Contact:** Belyaev [inmanmed@mail.primorye.ru](mailto:inmanmed@mail.primorye.ru)

Методы остеопатии успешно применяются при лечении болевых синдромов [3, 4, 7, 8]. Однако широкому применению остеопатических технологий в лечении боли препятствует недостаточная изученность механизмов, лежащих в основе их терапевтического действия. Одним из возможных методов изучения механизмов остеопатических влияний могут быть наблюдения за вариабельностью сердечного ритма [1, 2, 9, 11]. Известно, что регуляция сердечного ритма является результатом ритмической активности пейсмекерных клеток синусового узла, модулирующего влияния вегетативной и центральной нервной систем, гуморальных и рефлекторных воздействий, и количественная оценка изменения показателей медленных колебаний ритма сердца позволяет выявить функциональное состояние организма и определить эффективность терапевтических воздействий.

Целью настоящего исследования явилось изучение особенностей медленных колебаний сердечного ритма и

влияния на них остеопатических технологий у пациентов с болевыми синдромами в области грудной клетки.

### **Материал и методы**

Проведено обследование и лечение 141 пациента с болевыми синдромами в области грудной клетки (основная группа) и 30 здоровых добровольцев (контрольная группа). Пациенты и здоровые испытуемые были сопоставимы по полу и возрасту. Отбор пациентов был ограничен возрастными рамками (21—35 лет), что позволило исключить из выборки пациентов с хроническими заболеваниями внутренних органов. При постановке диагноза мы руководствовались рабочей классификацией нашего института, основанной на клинической классификации заболеваний периферической нервной системы И.П. Антонова (1985), клинико-диагностическими критериями торакалгий А.М. Вейна [5], классификационной характеристикой неврологических проявлений грудного остеохондроза И.Р. Шмидт [10].

Пациентам проводилось неврологическое обследование, мануальное тестирование, рентгенологическое исследование. Оценку интенсивности боли проводили с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ).

Спектральный анализ сердечного ритма по Фурье проводили с использованием программного метода, разработанного в лаборатории прикладной физиологии ГУ НИИ комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний СО РАМН под руководством А.Н. Флейшмана [9]. Изучали характер изменения ритма сердца в покое и при гипервентиляционной пробе. Оценивали очень низкочастотные волны (VLF) с частотой спектра менее 0,08 Гц, низкочастотные волны (LF) с частотой спектра 0,09–0,16 Гц, высокочастотные волны (HF) с частотой спектра 0,17–0,5 Гц, вагосимпатический индекс (ВСИ), индекс централизации (ИЦ), индекс напряжения регуляторных систем (ИН), индекс вегетативного равновесия (ИВР), вегетативный показатель ритма (ВПР), показатель адекватности процессов регуляции (ПАПР). Оценка спектральной плотности мощности, выраженной в баллах, проводилась на основе общепринятого критерия – отношение дисперсии кардиоинтервалов, выраженной в секундах, к частоте колебаний кардиоинтервалов, выраженной в герцах, умноженное на 100 ( $\text{с}^2/\text{Гц} \cdot 100$ ). Оценка спектрального профиля проводилась с учетом стандартных показателей [9]: VLF пик – амплитуда 30–130, LF пик – амплитуда 15–20, HF пик – амплитуда 15–30. Реактивность оценивалась по изменению амплитуды VLF-волны во время гипервентиляции.

Болевой синдром у наших пациентов был представлен следующими вариантами: межлопаточный болевой синдром наблюдался в 59,2% случаев, синдром передней грудной стенки – в 22,4%, лопаточно-реберный синдром – в 6,1%, синдром передней лестничной мышцы – в 4,0%, плечелопаточный болевой синдром – в 8,3% случаев. Выявлена рентгенологическая картина остеохондроза у 36,2% пациентов преимущественно в средних грудных сегментах, артроз реберно-позвоночных сочленений у 27,5%, артроз межпозвоночных сочленений преимущественно в нижних и средних грудных сегментах у 10,1% пациентов. Выраженность болевого синдрома отмечена в пределах 4–8 баллов по ВАШ.

Статистическая обработка полученных результатов предусматривала графическое изучение данных, оценку их распределения в нормативном коридоре, использование описательной статистики, корреляционный анализ, сравнение непараметрических показателей [6]. Для оценки статистической значимости обнаруженного явления использовали критерий ошибки среднего ( $p$ ). Обработку данных проводили с помощью приложения Microsoft Excel 2000, пакетов прикладных программ Statistica 6.0 и BIostat 3.03.

### Результаты исследования и их обсуждение

Изучение variability сердечного ритма показало, что у пациентов с болевыми синдромами наблюдается изменение его вегетативной регуляции в виде гиперактивации центрального контура управления и усиления симпатической активности, о чем свидетельствуют статистически значимое увеличение VLF-компонента (пациенты  $58,36 \pm 1,52$ , здоровые  $50,89 \pm 2,70$ ,  $p < 0,05$ ), индекса напряжения регуляторных систем (пациенты  $77,55 \pm 3,78$ , здоровые  $60,63 \pm 7,15$ ,  $p < 0,05$ ), показателя индекса централизации (пациенты  $9,94 \pm 1,30$ , здоровые  $4,07 \pm 0,44$ ,  $p < 0,001$ ),

вегетативного показателя ритма (пациенты  $5,20 \pm 0,27$ , здоровые  $4,1 \pm 0,49$ ,  $p < 0,05$ ), индекса вагосимпатического взаимодействия (пациенты  $2,28 \pm 0,35$ , здоровые  $1,43 \pm 0,25$ ,  $p < 0,05$ ) и индекса вегетативного равновесия (пациенты  $121,13 \pm 5,19$ , здоровые  $97,83 \pm 9,3$ ,  $p < 0,05$ ).

Гипервентиляционная проба у пациентов с болью показала напряжение и активизацию центральных механизмов регуляции, о чем свидетельствовал высокий уровень VLF-колебаний на пробу (фон  $82,06 \pm 7,24$ , проба  $129,11 \pm 18,67$ ,  $p < 0,05$ ), который сохранялся и в стадии восстановления. Наряду с этим у пациентов с болевым синдромом также наблюдали снижение парасимпатической реактивности и нарушение реципрокных взаимоотношений симпато- и парасимпатических систем, о чем свидетельствовало снижение активности HF% на пробе (фон  $22,47 \pm 1,73$ , проба  $18,32 \pm 1,11$ ,  $p < 0,05$ ) и резкое увеличение показателя LF (фон  $29,50 \pm 2,88$ , проба  $193,60 \pm 29,20$ ,  $p < 0,01$ ). Полученные данные о повышении реактивности VLF- и LF-компонентов и необходимость дополнительного времени для восстановления после пробы свидетельствуют о наличии выраженной дисфункции симпатических центров продолговатого мозга у пациентов с болевым синдромом. Считается, что следствием такой дисфункции будет ослабление саногенных регуляторных механизмов и, возможно, усиление интенсивности и длительности боли.

Изучение динамики изменения вегетативных показателей после однократного сеанса (проводили коррекцию дисфункций костей таза, поясничного и шейного отделов позвоночника, дуральной оболочки) показало, что у пациентов с болевым синдромом происходит активация центральных регуляторных механизмов, о чем свидетельствовало достоверное увеличение процентного вклада VLF (до процедуры  $58,30 \pm 1,75$ , после процедуры  $64,00 \pm 1,74$ ,  $p < 0,05$ ) в тотальную мощность спектра. Наряду с этим однократная процедура также вызывала стимуляцию автономного контура регуляции и парасимпатического отдела вегетативной нервной системы. Об этом свидетельствуют достоверное снижение ИН (до процедуры  $77,5 \pm 3,78$ , после  $48,77 \pm 1,97$ ,  $p < 0,001$ ), ИВР (до процедуры  $121,13 \pm 5,19$ , после  $86,48 \pm 3,09$ ,  $p < 0,001$ ), ВПР (до процедуры  $5,20 \pm 0,27$ , после  $3,53 \pm 0,14$ ,  $p < 0,001$ ), ПАПР (до процедуры  $40,25 \pm 1,66$ , после  $32,13 \pm 1,00$ ,  $p < 0,001$ ).

У здоровых лиц однократная процедура мануальной терапии усиливала активность центральных регуляторных влияний, однако напряжение регуляторных систем у здоровых лиц было нормальным по классификации Р.М. Баевского [2].

Следующим этапом нашей работы было выяснение роли реберных дисфункций в патогенезе болевого синдрома у наших пациентов. Для корректной оценки пациенты были разделены на две качественно одинаковые группы, сопоставимые по возрасту и клиническим проявлениям. Пациентам первой группы, которую составили 106 человек, применяли мануальную терапию дисфункций грудного отдела позвоночника и реберных дисфункций. Пациентам второй группы (35 человек) применяли мануальную терапию только дисфункций грудного отдела позвоночника.

Анализ результатов лечения в обеих группах показал, что у пациентов первой группы наряду со снижением интенсивности боли наблюдались восстановление активности автономного контура регуляции со стимуляцией пара-

симпатической системы, снижение симпатической активности периферических центров и центральных регуляторных влияний, снижение напряжения систем регуляции с признаками устойчивости процессов адаптации. Вагосимпатический индекс в первой группе составил  $1,01 \pm 0,08$ , во второй группе  $1,9 \pm 0,40$  ( $p < 0,05$ ), индекс централизации в первой группе —  $4,5 \pm 0,3$ , во второй —  $13,8 \pm 2,8$  ( $p < 0,001$ ), VLF% в первой группе —  $55,85 \pm 1,77$ , во второй —  $69,20 \pm 2,5$

( $p < 0,001$ ), HF% в первой группе —  $23,65 \pm 1,29$ , во второй —  $16,40 \pm 2,50$  ( $p < 0,01$ ).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что спектральный анализ ритма сердца у пациентов с болевыми синдромами может быть использован не только для выявления особенностей патогенеза боли, но и для оценки эффективности применяемых методов лечения.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Анализ variability сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем: Методические рекомендации/Баевский Р.М., Иванов Г.Г., Чирейкин Л.В., Гаврилушкин А.Н., Довгалецкий И.Я., Кукушкин Ю.А., Миронова Т.Ф. и др.//Вестн. аритмол. — 2001.—№24.—С.65–83.
2. Баевский Р.М. Концепция физиологической нормы и критерии здоровья//Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. — 2003.—Т.89, №4.—С.473–487.
3. Беляев А.Ф. Реабилитации больных с вертеброгенными болевыми синдромами//Актуальные вопросы нейрореабилитации. — Красноярск, 2006.—С.56–60.
4. Барраль Ж.-П., Кробьер А. Травма: остеопатический подход. — Иваново: Изд-во МИК, 2003.—335 с.
5. Болевые синдромы в неврологической практике/Под ред. А.М. Вейна.— М.: МЕДпресс-информ, 2001.—368 с.
6. Гланц С. Медико-биологическая статистика: Пер. с англ.—М.: Практика, 1998.—459 с.
7. Ли И.Л. Оценка эффективности мануальной терапии у пациентов с болевыми синдромами в области грудной клетки методом спектрального анализа ритма сердца//Реабилитология: сб. МИМР. — М., 2003.—С.268–271.
8. Скоромец А.А., Баранцевич Е.Р., Ахметсафин А.Н. и др. К вопросу о при-
- менении мануальной терапии в комплексном лечении болевых синдромов//Мануальная терапия. — 2005.—№2(18).—С.38.
9. Флейшман А.Н. Variability ритма сердца и медленные колебания гемодинамики. Нелинейные феномены: Учебный атлас для врачей. — Новокузнецк, 2004.—99 с.
10. Шмидт И.Р., Пеганова М.А. Патобиомеханические изменения у больных с неврологическими проявлениями грудного остеохондроза//Мануальная медицина. — 1997–1998.—№12–13.—С.13–17.
11. Malliani A., Montano N. Heart rate variability as a clinical tool//Ital. Heart. J. — 2002.—Vol.3, №8.—P.439–445.

## П Р А В И Л А Д Л Я А В Т О Р О В

«РОССИЙСКИЙ ЖУРНАЛ БОЛИ» приглашает авторов к активному сотрудничеству.

Все статьи, в том числе подготовленные аспирантами и соискателями ученой степени кандидата наук по результатам собственных исследований, принимаются к печати бесплатно.

- 1 «Статьи, направляемые в журнал, должны быть представлены в электронном виде с распечаткой на бумаге. Рукопись печатается на одной стороне листа шрифтом 14 через 1,5 интервала, с полями не менее 2 см (приблизительно 1800 знаков на странице).
- 2 Рукопись должна включать в себя: резюме и ключевые слова, текст, таблицы и рисунки с подписями, список литературы. После названия статьи указываются фамилия и инициалы каждого автора и учреждение, электронный адрес автора, ответственного за переписку; в конце статьи — телефоны авторов.
- 3 Для всех статей обязательно резюме на русском языке и 3–5 ключевых слов для перевода (в целом — не более 250 слов). Для оригинальных исследований резюме структурированное: цель исследования; материал и методы; результаты исследования; заключение.
- 4 Ссылки на литературу нумеруются последовательно, в порядке упоминания в тексте и обозначаются арабскими цифрами в квадратных скобках.
- 5 Фотографии должны быть в оригинале или в электронном виде в формате tiff с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм).
- 6 Графики, схемы и рисунки должны быть представлены в формате Adobe Illustrator (но не MS PowerPoint или MS Excel).
- 7 К рукописи должно быть приложено сопроводительное письмо на имя главного редактора, в котором обязательно указывается, что статья ранее не была опубликована и не направлена одновременно в другой журнал; что все авторы ее одобрили и способны подтвердить достоверность представленных данных.
- 8 Все статьи, присланные в журнал, подвергаются рецензированию.

Статьи следует направлять по e-mail: [rusbolinet@yandex.ru](mailto:rusbolinet@yandex.ru) или по адресу: 123104, Москва, а/я 68, Издательство «ИМА-пресс». Телефон редакции: (495) 721-48-20, e-mail: [info@ima-press.net](mailto:info@ima-press.net)

# СОВРЕМЕННОЕ АМБУЛАТОРНОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛИ В СПИНЕ

Л.А. Богачева

ФГУ «Поликлиника №1» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва

На основе 18-летнего опыта работы разработана система рациональной амбулаторной помощи пациентам с болью в спине. В 1990 г. в многопрофильной поликлинике создано отделение боли в спине, подготовлена программа для специалистов отделения, а также программа обучения семейных врачей. Проведенное исследование показало, что четкие диагностические и лечебные алгоритмы, а также работа отделения боли в спине способны существенно улучшить качество лечения пациентов с болью в спине в условиях первичной медицинской помощи. Это позволяет рекомендовать организацию подобных отделений в крупных многопрофильных поликлиниках.

**Ключевые слова:** боль в спине, дорсалгия, первичная медицинская помощь, многопрофильная поликлиника.

**Контакты:** Лариса Анатольевна Богачева [larisa\\_bogacheva@yahoo.com](mailto:larisa_bogacheva@yahoo.com)

## Modern out-patient treatment of back pain

L.A. Bogacheva

Federal establishment «Out-patient hospital №1» of Administrative Department of the President of the Russian Federation, Moscow

The article reports a development of the efficient outpatient care to patients with back pain on the basis of 18-years professional experience. The Department of back pain was created as part of multidisciplinary out-patient hospital in 1990. Also the program for specialists of Department and educational program for general practitioners were created. The results of investigation showed that clear diagnostic and therapeutic algorithms and also functioning of Department of back pain may essentially improve the quality of treatment for patients with back pain in the setting of primary health care. It allows to recommend organization of similar departments in large multidisciplinary out-patient hospitals.

**Key words:** back pain, dorsalgia, primary health care, multidisciplinary out-patient hospital.

**Contact:** Bogacheva [larisa\\_bogacheva@yahoo.com](mailto:larisa_bogacheva@yahoo.com)

Изучение причин обращаемости к неврологу, терапевту, ортопеду и ревматологу обнаруживает, что жалобы на боль в спине (и конечностях) предъявляют от 25 до 40% пациентов и организация лечения подобных больных в высшей степени актуальна. Во многих развитых странах для этой цели служат центры боли – стационарные или амбулаторные. Неизменно подчеркивается, что эти центры должны быть мультидисциплинарными. Лечение в подобных центрах, как показывают многочисленные сообщения, несравненно более эффективно, чем у врачей общей практики или семейных врачей [16, 17, 20].

Отсутствие специализированной помощи приводит к росту длительности нетрудоспособности и хронизации болевого процесса. Международная ассоциация по изучению боли (The International Association for the Study of Pain) в октябре 2009 г. объявила о начале года борьбы с мышечно-скелетной болью. Вместе с тем в России уже имеется многолетний положительный опыт амбулаторного ведения пациентов с болью в спине.

Общепринятая практика лечения болей в спине приводит к тому, что на разных этапах болезни пациента наблюдают неврологи, терапевты, ортопеды и ревматологи. При этом их роль сводится преимущественно к диагностике и назначению медикаментозных средств. Основное немедикаментозное лечение проводится физиотерапевтом, специалистом по акупунктуре или мануальным терапевтом. При неэффективности амбулаторного лечения рекомендуется стационарное лечение.

На базе ФГУ «Поликлиника №1» Управления делами Президента Российской Федерации была проведена оценка эффективности и качества традиционной амбулаторной помощи 105 пациентам с хронической болью в спине и конечностях. Исследование показало, что 45,7% случаев пациенты были недостаточно обследованы, в 38,1% была неправильно избрана тактика лечения, а у 54,2% пациентов

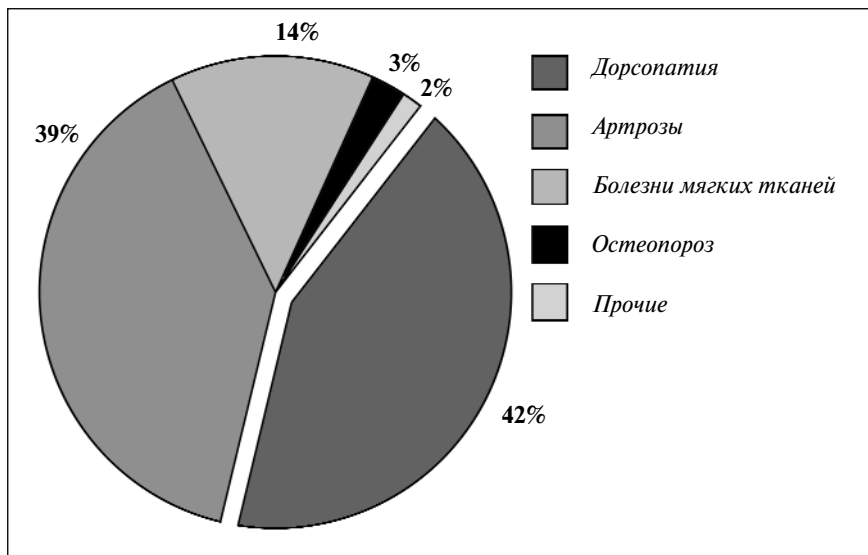
лечение проведено в неполном объеме. И это несмотря на то, что помимо неврологов и терапевтов больных осматривали ортопеды-травматологи, артрологи, ангиологи, ревматологи, физиотерапевты. Главной причиной неадекватного лечения послужило недостаточное знание оптимальной теории боли и современных представлений о мышечно-скелетных поражениях [7–9]. Это связано с тем, что учение об «остеохондрозе позвоночника» и концепция «неврологических проявлений остеохондроза позвоночника», существовавшие в России свыше 40 лет, полностью не соответствовали реальной клинической практике. Клинико-диагностические ошибки были связаны с переоценкой практическими врачами значимости дистрофических изменений в диске. Было обнаружено, что только 7,6% пациентов завершили лечение у одного врача и 23,8% пациентов – у двух врачей. Подавляющее же большинство пациентов (70,5%) наблюдались и лечились более чем у трех врачей.

Все это побудило нас разработать схему более адекватной и рациональной помощи при болях в спине в условиях поликлиники. В ФГУ «Поликлиника №1» Управления делами Президента Российской Федерации в 1990 г. организовано одно из первых амбулаторных отделений противобололевого направления – отделение боли в спине.

Костно-мышечные заболевания амбулаторных больных устойчиво занимают третье место после заболеваний сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта. Заболевания костно-мышечной системы составляют 10,4% в структуре общей заболеваемости пациентов поликлиники [6]. Среди мышечно-скелетных заболеваний дорсопатии составляют 41,9% (включая дорсалгию – 12,7%), артрозы – 38,9%, болезни мягких тканей – 14,1% (рис. 1).

В группе дорсопатий дорсалгии выявляются у 30,3% пациентов. Диагноз дорсалгии верифицировался только после исключения воспалительных, онкологических заболеваний и травматических повреждений.





**Рис. 1.** *Болезни костно-мышечной системы. Структура амбулаторной заболеваемости в 2005–2007 гг.*

Отделение боли в спине решает следующие задачи: дифференциальная диагностика болевых синдромов, локализованных в спине и конечностях; диагностика источников боли при дорсалгии; экспертиза временной нетрудоспособности; активная комплексная терапия острой и хронической дорсалгии; выбор программы долечивания хронической дорсалгии и профилактики повторных случаев заболевания; методическая работа с врачами общей практики по диагностике и ведению пациентов с болью в спине.

Разработана программа подготовки специалистов отделения, которая включает обучение теоретическим знаниям и практическим навыкам, которые необходимы для ведения пациентов с болью в спине: анатомия, физиология, патофизиология, психология боли, методы диагностики и лечения [2, 10, 14, 15]. Созданы «Положения» об отделении боли в спине в многопрофильной поликлинике, регламентирующие работу заведующего отделением, врача и медицинской сестры. Разработана и апробирована также программа обучения семейных врачей по теме «Болевые синдромы» [4, 5].

Диагностический процесс в отделении включает изучение характера болевого синдрома, дифференциальную диагностику болей в спине и конечностях различной природы. После исключения заболеваний внутренних органов, воспалительных и онкологических заболеваний мышечно-скелетной системы и периферической нервной системы проводится клиническая диагностика функциональных мышечно-скелетных и невралгических поражений, оценка морфологических изменений в позвоночнике и суставах по данным рентгенографии, КТ, МРТ. При необходимости в отделении осуществляется скрининг психических и эмоциональных нарушений.

Для лечения пациентов с дорсалгией в отделении используются различные немедикаментозные методы, направленные на коррекцию мышечно-скелетных нарушений, снижение интенсивности болевых ощущений, увеличение функциональных возможностей опорно-двигательного аппарата, при необходимости лечение дополняется медикаментозной терапией (см. таблицу).

Лечение дорсалгии в подавляющем большинстве случаев сочетает различные виды воздействия одновременно на разные источники боли, поэтому за одно посещение па-

циент получает в среднем 3 вида воздействий. Для пациентов с острой мышечно-скелетной дорсалгией среднее число посещений на один курс составляет 5–6 (ежедневно или с интервалом 1–2 дня), для пациентов с хронической мышечно-скелетной дорсалгией – в среднем 8 посещений на 1 курс с интервалом 3–4 дня.

Для расчета средних затрат времени на одно посещение у пациентов с различными синдромами нами совместно с сотрудниками Научно-исследовательского института социальной гигиены, экономики и управления здравоохранением РАМН (канд. мед. наук В.М. Шипова, канд. мед. наук Ю.Н. Мисник) проведены фотохронометражные наблюдения за деятельностью врача отделения в течение 8 дней. Средние затраты времени на одно посещение составили 46,8 мин.

Практика нормирования труда показывает, что ежедневно на работы, не связанные с оказанием лечебно-диагностической помощи, врач затрачивает около 30 мин. Поэтому продолжительность работы в день при шестидневной рабочей неделе принимается в расчет равной 300 мин. Кроме того, в отделении боли в спине, как установлено при хронометражных наблюдениях, ежедневно затрачивается 16,5 мин на решение организационных и методических вопросов, связанных с осуществлением преемственности в ведении больных (поликлиника, стационар, вспомогательные подразделения поликлиники и т. д.). Таким образом, расчетная норма нагрузки (обслуживания) врача отделения боли в спине составляет 6,057 посещения в день. Если врач ведет прием в двух смежных кабинетах и на приеме врачу помогает специально подготовленная медицинская сестра, то после осмотра и проведения необходимых процедур врач обычно может начать прием другого пациента в смежном кабинете, а медицинская сестра проводит процедуры первому пациенту. При такой организации лечебно-диагностического процесса число принятых в день пациентов может быть увеличено до 9–10.

Пропускная способность отделения по приему постепенно увеличивалась и в 2007 г. составила в среднем 60 посещений в день. Объем лечебной помощи в течение 18 лет также постепенно увеличивался. В течение 2007 г. сотрудниками отделения была оказана диагностическая и лечебная помощь 1725 больным с дорсалгией, количество посещений в 2007 г. составило 12 721, а число проведенных процедур – 29 091.

Многолетние клинические наблюдения за лечением пациентов в отделении показывают, что мышечно-скелетные нарушения при дорсалгии имеют преимущественно обратимый характер изменений. Выздоровление (65%) или улучшение состояния (35%) отмечено у всех пациентов с острой дорсалгией, у пациентов с хронической дорсалгией выздоровление составляло 18% случаев, улучшение – 80% случаев, без перемен состояние оставалось у 2% пациентов [6]. Сопутствующая депрессия снижала эффективность лечения этих пациентов. У пациентов с вертеброгенной радикулопатией выздоровление отмечалось в 10%, улучшение – в 69% случаев. Если в течение 1–2 нед состояние па-

*Отделение боли в спине в поликлинике (арсенал возможных лечебных воздействий)*

Лечебные воздействия	Краткая характеристика метода и лечебной аппаратуры
<b>Современная мануальная терапия:</b> – мобилизация – миофасциальный рилизинг – мышечно-энергетическая техника – постизометрическая релаксация – краниосакральная остеопатия – классические длиннорычаговые манипуляции	Ручной метод устранения функциональных блокад суставов, триггерных мышечных точек и увеличения подвижности различных отделов туловища и конечностей (шея, поясница, плечевой и тазобедренный суставы и др.). Сочетаются новые «мягкие» техники работы и классические манипуляции терапии, потенцирующие эффективность лечения
<b>Массаж:</b> – ручной (баночный, точечный, сегментарный); – аппаратный (вакуумный, вибрационный)	Используются преимущественно ручные техники работы в релаксирующем режиме мускулатуры спины; применяются также различные аппараты вакуумного массажа, вибромассажеры
<b>Аппаратная физиотерапия:</b> – короткоимпульсная электроаналгезия – амплипульс-терапия – лазерная терапия – ультразвук и лекарственный фонофорез	Различные аппараты короткоимпульсной электроаналгезии, прибор для лечения синусоидально-модулированными токами, аппарат лазерной терапии, аппарат ультразвуковой терапии
<b>Механотерапия</b>	Массаж и тепловибромассаж паравертебральной области спины на кресле и физиотерапевтической кровати
<b>Лечебные блокады (мягкотканная инфильтрация)</b>	Используется обкалывание мягких тканей области спины и периартикулярных тканей 0,5% раствором новокаина иногда в сочетании с глюкокортикостероидными препаратами
<b>Гирудотерапия</b>	Воздействие медицинской пиявкой на различные неспецифические болевые синдромы: быстрая ликвидация острых и хронических болевых синдромов опорно-двигательного аппарата. Используется гирудофармакотерапия с использованием микродоз фармакологических препаратов
<b>Акупунктура</b>	Используются корпоральный и аурикулярный методы для купирования болевых ощущений; электроакупунктура с помощью приборов короткоимпульсной электроаналгезии
<b>Методика Тревелл и Саймонса</b>	Направлена на устранение триггерных точек и увеличение подвижности пораженной мышцы. Проводится поверхностный массаж льдом с последующим прогреванием влажными компрессами и растяжением мышцы
<b>Обучение больных</b>	Пациенты обучаются поведенческим навыкам в период острой боли, «безопасным» движениям для профилактики повторного заболевания; упражнениям, направленным на уменьшение мышечного спазма и интенсивности болевых ощущений
<b>Ортезирование</b>	Подбор корсета, обучение приемам его надевания и ношения
<b>Медикаментозное лечение</b>	При болях слабой или средней интенсивности рекомендуются неопиоидные анальгетики и нестероидные противовоспалительные препараты с учетом индивидуальной переносимости; при сильной боли и значительном ограничении двигательной функции обычно используется комбинация нестероидных противовоспалительных препаратов и миоспазмолитика, могут использоваться также слабые опиоиды

циентов не улучшалось, им предлагалась госпитализация в неврологический стационар.

Неоднократное исследование эффективности лечения в отделении боли в спине показало, что продолжительность временной нетрудоспособности у пациентов с острой мышечно-скелетной дорсалгией, которые с первых дней получали лечение в отделении боли в спине, меньше, чем у пациентов, которые лечились в других отделениях. Средняя длительность больничного листа у пациентов с цервикалгией, которые прошли лечение в отделении, составила  $7,1 \pm 0,18$  дня (другие отделения поликлиники –  $10,0 \pm 0,26$  дня); у пациентов с люмбалгией –  $7,4 \pm 0,21$  дня (другие отделения –  $10,8 \pm 0,28$  дня) [2]. Обнаруженные различия были статистически достоверны. Для болевых синдромов других локализаций тоже прослеживается отчетливая положительная тенденция.

При ведении пациентов с острой мышечно-скелетной дорсалгией в отделении боли в спине практически не наблюдаются переходы в хроническую форму, о чем свидетельствуют катamnестические наблюдения. Повторные случаи заболевания прежнего уровня поражения в течение 6 мес возникли только у 3,9% пациентов.

Таким образом, лечение пациентов с дорсалгией в отделении боли в спине оказалось более эффективным, чем традиционное [1, 2, 11, 12]. Потенциал отделения боли в спине позволяет также при увеличении штатного расписания принимать на лечение пациентов с такими мышечно-скелетными заболеваниями, как периартроз крупных суставов, головная боль напряжения, фибромиалгия [5, 18, 19].

В многопрофильной поликлинике сложились следующие алгоритмы диагностики и лечения пациентов с болью в спине. Начальная оценка пациента с болью в спине и



Рис. 2. Алгоритм 1: первичная оценка пациента с болью в спине

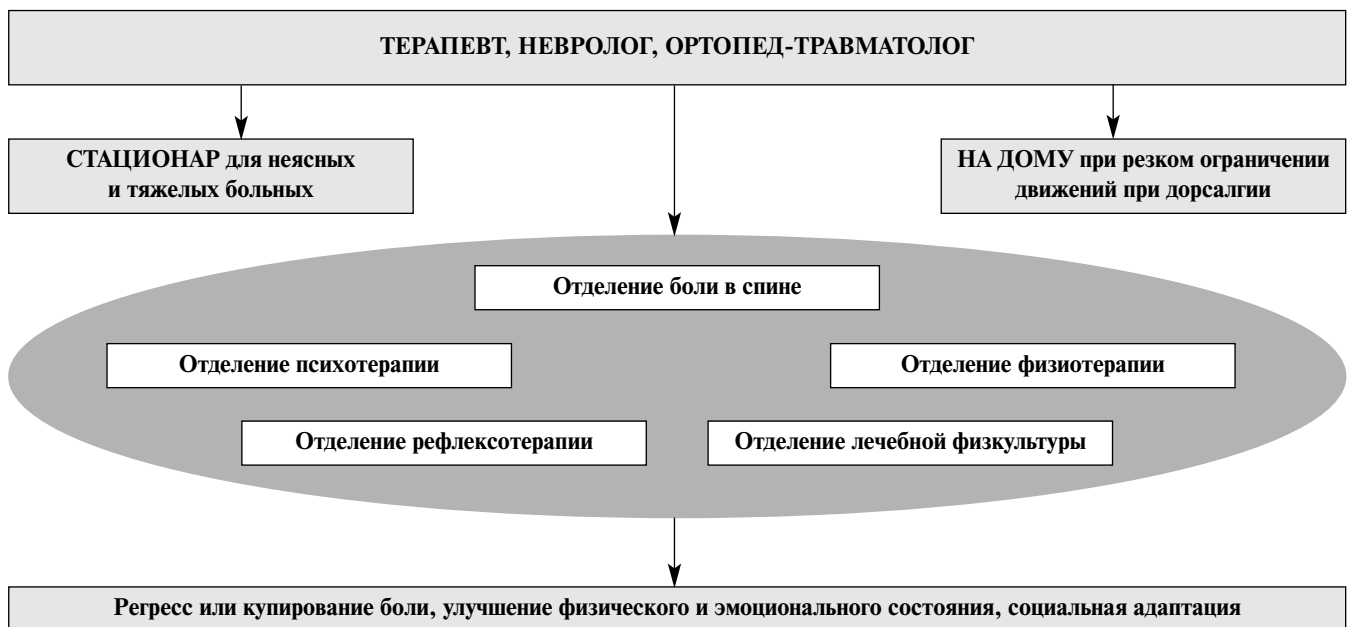


Рис. 3. Алгоритм 2: ведение и лечение пациентов с дорсалгией в поликлинике

дифференциальная диагностика обычно проводится терапевтом, неврологом или ортопедом-травматологом (рис. 2).

Изучение анамнеза и данных физикального обследования направлено на выявление признаков потенциально серьезных, порой опасных для жизни состояний, к которым относятся переломы позвонков и ребер, онкологические и воспалительные поражения позвоночника и мягких тканей спины, «отраженные» боли в связи с поражениями висцеральных органов (сердце, почки, легкие, желудочно-кишечный тракт, органы малого таза), радикуломиелоишемия. После исключения указанных заболеваний диагностируется дорсалгия.

Нами выработан алгоритм ведения пациентов с дорсалгией (рис. 3).

Прежде всего необходимо выявление признаков поражения корешка или нерва, сочетающегося с мышечно-скелетным поражением, что подкрепляется данными КТ или МРТ. Необходимо лишь напомнить об отсутствии во многих случаях строгой корреляции между выявленными при рентгенографии и нейровизуализации изменений в позвоночнике и клинической картиной. Для пациентов с интенсивной радикулярной болью следует сразу планировать стационарное лечение, так как этот вид боли плохо



Рис. 4. Алгоритм 3: ведение пациентов с острой дорсалгией на дому

поддается контролю анальгетиками и немедикаментозными средствами. По нашим данным, госпитализируется около 35–45% пациентов с радикулопатией.

После обследования терапевты, неврологи, ортопеды-травматологи направляли пациентов с острой и хронической дорсалгией с интенсивными и умеренными болевыми ощущениями в отделение боли в спине. Вместе с тем врач отделения боли в спине может самостоятельно принять первичного больного с болью в спине для его обследования и лечения. В течение 2007 г. сотрудниками отделения была оказана диагностическая и лечебная помощь 1725 больным с дорсалгией, что составило 61,5% от общего количества пациентов с дорсалгией в поликлиническом отделении.

Отделение боли в спине является методическим центром по организации медицинской помощи больным с дорсалгией в амбулаторных условиях. Методическая работа проводится на конференциях в различных отделениях поликлиники, а также дистанционно. Нами созданы интернет-сайты противоболевого направления [dorsalgia.ru](http://dorsalgia.ru) и [backbook.ru](http://backbook.ru), содержащие необходимую оперативную информацию, касающуюся пациента с болью в спине [3, 4]. Смежные отделения – физиотерапии, рефлексотерапии, лечебной физкультуры – проводят лечение пациентов с дорсалгией при неполной ремиссии и профилактику дорсалгии.

Подавляющее большинство пациентов с острыми мышечно-скелетными поражениями после уменьшения интенсивности болевых ощущений и снижения выраженности мышечно-тонического синдрома сочетают лечение в отделении боли в спине и отделении ЛФК. Выбор физических упражнений, величина нагрузки определяются клиническими симптомами и функциональными изменениями опорно-

двигательного аппарата. Методика лечебной гимнастики у пациентов с острой дорсалгией без признаков поражения периферической нервной системы состоит из трех этапов соответственно трем двигательным режимам. Задачами щадящего режима являются релаксация мышц и восстановление подвижности позвоночника. Задачами следующего, щадяще-тренирующего, режима являются устранение дисбаланса между различными мышечными группами, увеличение силы мышц, наиболее подверженных патологическим изменениями при острой дорсалгии. Тренирующий режим предполагает коррекцию двигательного стереотипа и дальнейшее наращивание эластичности и силы миофасциальных образований для профилактики повторных случаев заболевания.

Пациенты с острой болью в спине составляют около 10% от общего числа вызовов на дом. Обычно это пациенты, которые испытывают сильную боль и значительное ограничение двигательных функций. При первичном осмотре пациента врачом скорой и неотложной помощи используется алгоритм 1 (см. рис. 2). После исключения потенциально серьезных заболеваний для ведения пациентов с дорсалгией применяется алгоритм 3 (рис. 4).

Пациенты с радикулопатиями подлежат возможно ранней госпитализации, для остальных используются медикаментозные и немедикаментозные методы для уменьшения интенсивности болевых ощущений и восстановления функциональных возможностей. Обычно улучшение состояния с уменьшением интенсивности боли и увеличением объема движений наступает уже на 3–5-й день, и лечение в дальнейшем может быть продолжено в условиях поликлиники. Если состояние пациента не улучшается в течение 3–5 дней, диагноз или тактика ведения нуждаются в пересмотре.

Особое внимание уделяется лечению пациентов с поздней хронической дорсалгией длительностью свыше 2 лет. Необходимо совместное ведение пациентов со специалистами ЛФК и психотерапевтами по специальным программам социально-бытовой адаптации, задачами которых являются обучение пациентов шадающему двигательному режиму, повышение толерантности к физической нагрузке и коррекция психических и эмоциональных нарушений с учетом индивидуальных особенностей пациента.

В отделении ЛФК исследуются сила, растяжимость и выносливость мышц, амплитуды движений в суставах, функциональное состояние сердечно-сосудистой и дыхательной систем и проводятся занятия лечебной гимнастикой. В процессе выполнения программы устраняются болевые мышечно-скелетные дисфункции, патологические мышечные синергии, совершенствуются физиологические синергии мышц, тренируется сила и выносливость мышц, увеличивается амплитуда движений в суставах позвоночника и конечностей, пациенты обучаются «безопасным» движениям.

В психотерапевтическом отделении проводится диагностика и коррекция эмоциональных и когнитивных расстройств.

Эффективность разработанной системы реабилитационных мероприятий оценивается по динамике болевого синдрома, функционального состояния опорно-двигательного аппарата, сердечно-сосудистой и дыхательной системы, психического и эмоционального состояния в начале, в процессе и после окончания реабилитационной

программы дифференцированно для пациентов с острой и хронической дорсалгией.

С 1991 по 1997 г. в поликлинике удалось сократить длительность временной нетрудоспособности при неспецифических болевых синдромах: при острой цервикалгии — на 4,8 дня, цервикобрахиалгии — на 3,4 дня, торакалгии — на 3,1 дня, люмбоишиалгии — на 6,3 дня ( $p < 0,05$ ) [13]. Это обусловлено более адекватной диагностикой и прежде всего — ранним выделением вертеброгенных радикулопатий. Большое значение имеют четкие алгоритмы ведения пациентов с дорсалгией, в поликлинике и на дому. Кроме того, лечение в условиях отделения боли в спине, через которое проходит около 60% пациентов с дорсалгией существенно повышает качество лечения. Эффективность лечения пациентов с хронической дорсалгией достигается совместными усилиями врачей отделения боли в спине, а также отделений ЛФК и психотерапии. Улучшение состояния с купированием или значительным уменьшением интенсивности боли наступает у 94,9% пациентов. С целью улучшения физического и психологического состояния пациентов с поздней хронической дорсалгией необходимы длительные индивидуальные программы социально-бытовой адаптации.

Таким образом, проведенное исследование показало, что четкие диагностические и лечебные алгоритмы, а также работа отделения боли в спине способны существенно улучшить качество лечения пациентов с болью в спине в условиях первичной медицинской помощи. Это позволяет рекомендовать организацию подобных отделений в крупных многопрофильных поликлиниках.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Богачева Л.А., Бакалова Т.А., Круглов С.И. и др. Междисциплинарное альгологическое отделение — модель оказания лечебной помощи пациентам с дорсалгиями в поликлинике // Тез. Рос. науч.-практич. конф. «Организация медицинской помощи больным с болевыми синдромами», 7–9 октября 1997 г., Новосибирск. — Новосибирск, 1997. — С.242–243.
2. Богачева Л.А. Боль в спине: клиника, патогенез, организация первичной медицинской помощи: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук — М., 1998. — 41 с.
3. Богачева Л.А. Дорсалгия — неспецифическая боль в спине. Электронное пособие для студентов и врачей: терапевтов, неврологов, врачей скорой медицинской помощи, травматологов и мануальных терапевтов. www.dorsalgia.ru
4. Богачева Л.А. Школа боли в спине (электронная «Книга о спине»). www.backbook.ru
5. Богачева Л.А., Бувальцева Г.В. Лекарственный фонофорез у пациентов с периартрозами крупных суставов // Справочник поликлинического врача. — 2007. — №3. — С.53–54.
6. Богачева Л.А., Дубровина Е.В., Алексеева Л.А. Опыт ведения и лечения больных с дорсалгиями в условиях поликлиники // ФГУ «Поликлиника №1» Управления делами Президента РФ, III Нац. конгресс терапевтов: Сб. матер. — М., 2008. — С.25.
7. Иваничев Г.А. Мануальная медицина. — М.: Медпресс, 1998.
8. Тревелл Д.Г., Симонс Д.Г. Миофасциальные боли. — Т.1–2. — М.: Медицина, 1989.
9. Хабиров Ф.А., Хабиров Р.А. Мышечная боль. — Казань: Книжный дом, 1995. — 206 с.
10. Яхно Н.Н., Богачева Л.А., Снеткова Е.П. и др. Болевые невисцеральные синдромы в амбулаторной практике (структура заболеваемости, клиника, диагностика, патогенез, организация лечения) // Матер. VII Всерос. съезда неврологов. — Н. Новгород, 1995. — С.517.
11. Bogatcheva L.A., Snetkova E.P., Yakhno N.N. et al. The Management of Nonspecific Back Pain in a Russian Ambulatory Pain Clinic // 8th World Congress on Pain, August 17–22, 1996, British Columbia, Canada, Abstr.—P.296.
12. Bogatcheva L., Vakhlov A., Yakhno N. et al. Ambulatory pain clinic — essential unite for management patients with nonspecific pain syndromes. 8th World Congress The Pain Clinic // Revista de la sociedad espanola del dolor.—Vol.5.—Mayo, 1998.—Suppl.1.—P.138–139.
13. Bogatcheva L., Vakhlov A., Pocutnij N. et al. Improvement management of patients with non-syndromes in general practice // 9th World Congress on Pain, Vienna, Austria, August 22–27, 1999, Abstr.—P.466–467.
14. Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms / Prepared by the IASP, Task Force on Taxonomy; ed. H. Merskey, N. Bogduk. — 2nd ed. — Seattle: IASP Press, 1994. — 222 p.
15. Core curriculum for professional education in pain: a report of the Task Force on Professional Education of the International Association for the Study of Pain / Ed. H.L. Fields. — 2nd ed. — Seattle: IASP Press, 1997. — 123 p.
16. Flor H.I. The Efficacy of Multidisciplinary pain Centers: A Comparison with Purely Medical Interventions Based on Controlled Empirical Studies // Book of Abstracts II Congress of the European Federation of IASP Chapters «Pain in Europe». — Barcelona: EFIC, 1997. — P.32.
17. Pain Treatment Centers at a Crossroads: A Practical and Conceptual Reappraisal. — Seattle: IASP Press, 1996. — 352 p.
18. Pegova L. Management of myofascialgia patients in outpatients pain clinic. «MYOPAIN-98; Abstracts from the 4th World Congress on Myofascial Pain and Fibromyalgia, Silvi Marina, Italy, August 24–27, 1998» // J. Musculoskeletal Pain. — 1998. — Vol.6(Suppl. 2). — P.139.
19. Pegova L., Andreeva T., Bogatcheva L. Assessment of the influence of myofascial dysfunctions of cervical and cranium areas on the onset and duration of chronic headaches. «International MYOPAIN Society- MYOPAIN'04», Abstracts from the 6th World Congress on Myofascial Pain and Fibromyalgia, Munich, Germany July 18 – July 22, 2004. // J. Musculoskeletal Pain. — 2004. — Vol.12(Suppl. 9). — P.79
20. Rosomoff H.L. Multidisciplinary Approaches in Pain Centers. — In: Pain 1996 — An Updated Review. Refresher Course Syllabus. — Seattle: IASP Press, 1996. — P.279–285.

# КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ СМЕШАННОЙ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ И ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕВРОПАТИЧЕСКОЙ БОЛИ

О.С. Давыдов<sup>1</sup>, А.Б. Данилов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Пфайзер Интернэшнл Эл Эл Си, <sup>2</sup>кафедра неврологии ФППОВ ММА им. И.М. Сеченова

*В статье представлен анализ клинического наблюдения за пациентом 67 лет с инсулиннезависимым сахарным диабетом, перенесшим острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу в левом полушарии головного мозга и страдающим от центральной и периферической невропатической боли. Обсуждаются вопросы этиологии, дифференциальной диагностики и лечения болевого синдрома.*

**Ключевые слова:** невропатическая боль, диабетическая полиневропатия, ишемический инсульт.

**Контакты:** Андрей Борисович Данилов [andreidanilov@mail.ru](mailto:andreidanilov@mail.ru)

## Case report of mixed peripheral and central neuropathic pain

O.S. Davydov<sup>1</sup>, A.B. Danilov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Pfizer International LLC, <sup>2</sup>Department of nervous disease, Faculty of Postgraduate Education, MMA n.a. I.M. Sechenov

*The article reports a clinical case of 67-years-old left-hemisphere ischemic stroke male patient with insulin-independent diabetes suffering from central and peripheral neuropathic pain. The questions of etiology, differential diagnosis and treatment of pain are discussed.*

**Key words:** neuropathic pain, diabetic polyneuropathy, ischemic stroke.

**Contact:** Danilov [andreidanilov@mail.ru](mailto:andreidanilov@mail.ru)

Болевые синдромы — одно из наиболее часто встречающихся состояний в практике врачей многих специальностей. Согласно современным патофизиологическим представлениям выделяют ноцицептивную, невропатическую и психогенную боль. До недавнего времени считалось, что основную часть болевых синдромов составляет ноцицептивная боль, однако недавние исследования показывают значительную распространенность и невропатических болевых синдромов. Среди последних принято выделять центральные и периферические синдромы. Как в зарубежной, так и в отечественной литературе достаточно подробно описаны клиническая картина, диагностика и терапия изолированных состояний, сопровождающихся невропатической болью, а также смешанных ноцицептивных и невропатических болевых синдромов [1—4, 10]. Однако нередки случаи, когда невропатическая боль может быть вызвана несколькими причинами или состояниями у одного и того же больного. Так, по данным бельгийских авторов, до 25% больных могут иметь две, а 9,5% пациентов — более трех причин невропатической боли [11]. В связи с этим представляется интересным случай сочетания центральной и периферической невропатической боли.

**Больной К.**, 67 лет, поступил для прохождения курса реабилитации в неврологическое отделение. Пациент предъявляет жалобы на слабость и нарушение координации в левых конечностях, нарушение походки. Ведущей жалобой является постоянная жгучая боль в левой кисти высокой интенсивности. Кроме того, беспокоят жгучие и колющие боли в стопах, усиливающиеся ночью, а также при прикосновении (одежда, простыня). В связи с болью нарушен ночной сон, беспокоят дневная сонливость и сниженное настроение.

В течение последних 10 лет пациент страдает инсулиннезависимым сахарным диабетом, получает лечение пе-

роральными сахароснижающими препаратами. Однако уровень гликемии неустойчив, отмечаются его колебания от 7,5 до 12 ммоль/л. В течение последних 5—6 лет отмечает периодические подъемы АД до 160—180/90—100 мм рт. ст., постоянно не лечился. Полгода назад, утром, во время пробуждения, внезапно возникла слабость в правых конечностях, был госпитализирован по поводу острого нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу в левом полушарии головного мозга. В клинике проводилась антиагрегантная, антикоагулянтная, тромболитическая и сосудистая терапия. Через 2 нед начал вставать, самостоятельно передвигаться, хотя гемипарез сохранялся. Через несколько недель от момента инсульта больного стали беспокоить жгучие и колющие боли в стопах, по поводу чего получал терапию мильгаммой. Через 2 мес после инсульта появилась отечность левой кисти, возникли высокоинтенсивные жгучие боли в ней. В настоящий момент боль различной локализации является ведущей жалобой.

При осмотре: больной повышенного питания, рост 178 см, масса тела 102 кг. Имеются трофические изменения кожи нижних конечностей и левой кисти. Дыхание везикулярное, в легких хрипов нет. Тоны сердца ритмичны, приглушены. ЧСС 75 уд/мин, АД 150/90 мм рт. ст. Живот мягкий, при пальпации безболезненный, язык обложен, печень не увеличена. Дизурических явлений нет.

В неврологическом статусе: сознание ясное, общемозговых и менингеальных симптомов нет. Краниальные нервы: зрачки симметричны, фотореакции сохранены. Движения глазных яблок в полном объеме, нистагма и диплопии нет. Поля зрения не изменены. Чувствительность на лице не нарушена, точки выхода ветвей тройничного нерва из полости черепа безболезненны. Имеется легкая сглаженность левой носогубной складки. Лицо симметрично. Язык по средней линии. Глоточный рефлекс живой. Бульбарных симптомов нет. Походка гемипаретическая. Выявляется правосторонний ге-

мипарез, сила снижена до 3,5—4 баллов, мышечный тонус повышен по спастическому типу в правых конечностях, положительный симптом Бабинского. Сухожильные рефлексы на руках оживлены, выше справа. Правый коленный рефлекс повышен. Ахилловы рефлексы не вызываются с обеих сторон. Координаторные пробы выполняет неуверенно справа, атаксии нет. На ногах выявляется гипестезия по типу носков. Глубокая чувствительность и суставно-мышечное чувство не нарушены. В правой руке на предплечье и кисти имеются гипестезия по типу перчаток, аллодиния и изменение температурной чувствительности.

Средняя интенсивность болевого синдрома по ВАШ — 6 баллов. При отдельной оценке интенсивности боли в зависимости от локализации балл по ВАШ в правой руке составил 7,5, в нижних конечностях — 5. Балл по диагностическому вопросу DN4 — 8, что подтверждает высокую вероятность наличия у больного невропатического болевого синдрома. Согласно опроснику painDetect балл составил 28, т. е. результат тестирования на выявление невропатической боли положительный. Проводилась также диагностика депрессии по шкале Бэка, балл составил 16, что соответствует умеренной депрессии.

Общий анализ крови, общий анализ мочи — в норме. Реакция Вассермана, антитела к ВИЧ, вирусам гепатита С и В — отрицательные. Гликемический профиль (каждые 3 ч с 6:00 до 21:00): 6,1—7,3—6,9—6,0—7,4—7,0 ммоль/л, холестерин — 5,6 ммоль/л, триглицериды — 2,3 ммоль/л. ЭКГ: синусовый ритм, ЧСС 74 уд/мин, признаки гипертрофии левого желудочка с умеренными диффузными изменениями в нем. Рентгенография органов грудной клетки — диффузный пневмосклероз.

По данным электронейромиографии скорость проведения возбуждения (СПВ) по n. suralis — 45,3 м/с, по n. tibialis — 37,6 м/с, по n. peroneus — 36,5 м/с. Амплитуда М-ответа снижена по n. tibialis до 2,3 мВ (норма — >3 мВ), по n. peroneus — на нижней границе нормальных показателей: 2,9 мВ (норма — >3 мВ); амплитуда сенсорного ответа по n. suralis — 8,5 мкВ (норма — >10 мкВ). Таким образом, имеются данные за аксональный характер поражения.

МРТ головного мозга: в левом полушарии головного мозга выявлен очаг измененного МР-сигнала (повышенной интенсивности в режиме T2, пониженной — в T1), неправильной формы, с четкими неровными контурами, без признаков объемного воздействия. Заключение: МР-признаки перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения в затылочной доле головного мозга слева.

Клинический диагноз: последствия острого нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу в бассейне левой задней мозговой артерии. Правосторонний умеренный гемипарез с болевым невропатическим и легким атактическим синдромом. Инсулиннезависимый сахарный диабет в стадии компенсации. Болевая диабетическая полиневропатия. Артериальная гипертония.

Болевой синдром у данного больного имеет ряд особенностей и был расценен как сочетание центральной и периферической невропатической боли: центральной постинсультной боли (ЦПБ) и болевой дистальной симметричной сенсорной полиневропатии на фоне инсулиннезависимого сахарного диабета.

**Центральная постинсультная боль.** Термином «центральная постинсультная боль» обозначают боль и некоторые другие нарушения чувствительности, появившиеся в результате перенесенного мозгового инсульта. Дежерин и

Русси (1906) описали интенсивные непереносимые боли в рамках так называемого таламического синдрома (поверхностная и глубокая гемианестезия, сенситивная атаксия, умеренная гемиплегия, негрубый хореоатетоз) после инфарктов в области зрительного бугра. Наиболее частой причиной центральных таламических болей является поражение таламуса (вентропостериомедиальных и вентропостериолатеральных его ядер) вследствие инсульта в бассейне глубоких ветвей (таламоколенчатых и таламокортикальных) задней мозговой артерии. Нейробиология и патофизиология центральной боли во многом остаются неясными. Наиболее часто в этом плане обсуждается механизм деафферентационных болей, обусловленный поражением афферентных соматосенсорных систем в мозге. ЦПБ развивается в течение первого года после инсульта у 8% пациентов. Начало болевого синдрома может отмечаться вскоре после инсульта или через определенное время. У 50% пациентов боль возникает в течение первого месяца после инсульта, у 37% боли начинаются в период от 1 мес до 2 лет после инсульта, у 11% боли начинаются после 2 лет от момента инсульта [6]. ЦПБ ощущается в большей части тела, например в правой или левой половине; однако у некоторых пациентов болевые ощущения могут быть локализованы — в одной руке, ноге или в области лица. Пациенты наиболее часто характеризуют боль как «жгучую», «ноющую», «пощипывающую», «разрывающую». Постинсультную боль могут усиливать различные факторы: движение, холод, тепло, эмоции. Напротив, у других пациентов эти же факторы могут ослаблять боль, особенно тепло. ЦПБ часто сопровождается другими неврологическими симптомами, такими как гиперестезия, дизестезия, чувство онемения, изменения чувствительности к воздействию тепла, холода, прикосновениям и/или вибрации. Патологическая чувствительность к теплу и холоду встречается наиболее часто и служит надежным диагностическим признаком центральной невропатической боли. По данным проведенных исследований, 70% пациентов с ЦПБ не способны ощутить разницу в температуре в диапазоне от 0 до 50 °С. Характерный для невропатической боли феномен аллодинии встречается у 71% больных [6].

Лечение ЦПБ — сложная задача. Показана эффективность амитриптилина (суточная доза 75 мг) в лечении ЦПБ, причем эффективность его была выше в случаях быстрого назначения (сразу после появления боли) и ниже при позднем назначении препарата [12]. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, несмотря на более благоприятный профиль безопасности, в лечении ЦПБ малоэффективны. Попытки лечения ЦПБ с помощью нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) были неудачными [9]. Также неэффективным по данным трех плацебоконтролируемых исследований оказался карбамазепин. Он достоверно уменьшал боль только при оценке 3 нед терапии, а в целом по итогам лечения оказался неэффективным. Также неубедительны данные об использовании опиоидных анальгетиков, где некоторый положительный эффект сопровождался нежелательными явлениями. Перспективы лечения связывают с применением антиконвульсантов (прегабалин, габапентин, ламотриджин), предварительные исследования которых показали обнадеживающие результаты [9, 14, 15].

Наиболее достоверные доказательства эффективности антиконвульсантов в терапии центральной постин-

сультной боли были получены в исследованиях прегабалина (Лирики). Для оценки эффективности и безопасности Лирики проводилось 4-недельное рандомизированное плацебоконтролируемое исследование, в которое, помимо больных с другой патологией, включались пациенты с ЦПБ [15]. К концу 4-й недели терапии прегабалином у пациентов с ЦПБ значительно уменьшилась интенсивность боли, улучшилось качество жизни и общее состояние здоровья.

С учетом разных патофизиологических механизмов ЦПБ все активнее обсуждается рациональная полифармакотерапия, т. е. лечение комбинацией препаратов (антидепрессант + антиконвульсант + опиоид) [8].

**Диабетическая полиневропатия (ДПН)** является частым осложнением сахарного диабета. При этом существуют различные ее клинические варианты. Полиневропатия может быть острой и хронической, симметричной и асимметричной, асимптомной или болевой. Хроническая дистальная симметричная сенсорная и сенсомоторная полиневропатия — это самые частые варианты ДПН. Именно эти формы чаще всего сопровождаются болевым синдромом. Боль при ДПН — это самый распространенный вариант невропатического типа боли, который имеет свои клинические отличия и подходы к терапии. Несмотря на то что нормогликемия считается главным условием предотвращения развития полиневропатии, это задача не всегда легко выполнима, и заболевание, как правило, имеет прогрессивное течение. Показатели распространенности ДПН варьируют в пределах 25–45% от всех больных с диабетом [13].

Патофизиология ДПН является мультифакторной, с интерактивным и синергичным взаимодействием различных механизмов. Прогрессирование ДПН происходит динамично, сочетая в себе параллельные процессы дегенерации и регенерации. Гипергликемия, обусловленная сахарным диабетом, вызывает такие метаболические нарушения, как внутриклеточное аккумулятивное сорбитола, избыточное гликирование белков, оксидантный стресс, который существенно нарушает структуру и функции нейронов. Он также способствует повреждению эндотелиальных клеток, лежащих в основе мембраны эндоневральных сосудов, что приводит к микроваскулярной дисфункции. Развивающиеся в итоге гипоксия и ишемия еще в большей степени активируют процессы оксидантного стресса и поражения нервов. Существенным механизмом формирования ДПН является дефицит нейротрофических факторов, снижающий способности пораженного нерва к регенерации. В патогенезе ДПН определенную роль играют активация протеинкиназы С и блокирование оксида азота (NO), основного регулятора расслабления сосудистой стенки, что способствует развитию микроангиопатии. Также обсуждается роль иммунных комплексов и аутоиммунных нарушений.

Что касается механизмов формирования боли при ДПН, то чаще всего обсуждается поражение тонких сенсорных волокон, ответственных за болевую чувствительность. Рассматриваются механизмы периферической и центральной сенситизации, генерация импульсов из эктопических очагов пораженных нервов, избыточная экспрессия натриевых каналов периферических нейронов и др. Тем не менее, вероятно, это не все механизмы возникновения боли при ДПН, иначе трудно объяснить тот факт, что поражение сенсорных перифе-

рических нервов встречается очень часто, а боли возникают только у 20% пациентов [13].

Болевой синдром при ДПН является вариантом нейропатической боли и характеризуется сочетанием позитивных и негативных сенсорных феноменов. Он чаще всего развивается у больных с дистальной симметричной сенсорной и сенсомоторной полиневропатией. Типичными жалобами являются покалывание и онемение в стопах и голенях, усиливающиеся в ночное время. В то же время у больных могут возникать резкие, стреляющие, ланцинирующие, пульсирующие и жгучие боли. У части пациентов отмечаются аллодиния и гиперестезия. Все вышеописанные расстройства относят к позитивным сенсорным симптомам нейропатической боли. К негативным симптомам относят болевую и температурную гипестезию, которая в начальных стадиях заболевания представлена умеренно в дистальных отделах, но по мере прогрессирования распространяется проксимально и может вовлекать и руки. Сухожильные рефлексы, как правило, снижены, а мышечная слабость ограничивается мышцами стопы.

Фармакотерапия ДПН предусматривает два направления: уменьшение выраженности болевого синдрома (симптоматическая терапия) и восстановление пораженных нервов (патогенетическая терапия). В последнем случае используются альфа-липоевая кислота, бенфотин, факторы роста нервов, ингибиторы альдозоредуктазы, ингибиторы протеинкиназы С, сосудистая терапия. Это направление терапии является чрезвычайно важным и во многом предопределяет прогноз [5]. Однако это лечение проводится длительными курсами и не всегда сопровождается быстрым очевидным клиническим улучшением. В то же время даже при негрубой полиневропатии может иметь место выраженный болевой синдром, который очень часто является ведущим фактором в снижении качества жизни этих пациентов, приводя к нарушениям сна, депрессии, тревоге и социальной дезадаптации. Именно поэтому параллельно с патогенетической терапией чрезвычайно важно проводить своевременную терапию невропатического болевого синдрома. Основными группами препаратов для лечения невропатической боли при ДПН являются: антидепрессанты, антиконвульсанты, опиоиды и местные анестетики. Опираясь на критерии доказательной медицины, в качестве препаратов первого ряда для лечения болевого синдрома при ДПН рекомендуют габапентин, прегабалин или амитриптилин. К препаратам второго ряда можно отнести антидепрессанты (дулоксетин) и трамадол [7]. Практический опыт показывает, что в ряде случаев целесообразно применение препаратов из разных групп, что позволит достичь максимального снижения интенсивности боли с минимальным риском развития побочных эффектов. Возможна комбинация следующих препаратов: антиконвульсант (прегабалин или габапентин), антидепрессант (дулоксетин или амитриптилин) и трамадол. Однако убедительных контролируемых исследований по комбинированной терапии пока не проведено.

Проводимое в нашем случае лечение: диабетон 160 мг (2 таблетки) в сутки, мильгамма 2,0 мл внутримышечно, 10 инъекций, затем по 1 таблетке 3 раза в день перорально; сермион 4 мг внутримышечно, 20 инъекций, затем 10 мг 3 раза в сутки перорально, эналаприл 10 мг в сутки.



Для терапии невропатической боли, принимая во внимание сопутствующую депрессию, а также наиболее обширную доказательную базу, было принято решение назначить amitriptilin в дозе 25 мг на ночь с планируемым увеличением дозы до 100 мг в течение 6 дней. Через 4 дня интенсивность боли по ВАШ уменьшилась до 4,5, однако появились аритмия и дезориентация, в связи с чем amitriptilin был отменен. Была назначена Лирика по 75 мг 2 раза в день в течение 3 дней, затем по 150 мг 2 раза в день. На 2-й день лечения появились легкое головокружение и сонливость. В связи с тем что эти явления были умеренно выражены, было решено продолжить терапию прегабалином. На 5-й день интенсивность боли снизилась до 4 баллов по ВАШ. Однако, несмотря на выраженное снижение интенсивности болевого синдрома, включение в комплекс лечебных мероприятий реабилитационных процедур (массажа, лечебной гимнастики и физкультуры по специальным методикам, физиотерапии) не представлялось возможным из-за наличия боли. К Лирике был добавлен дулоксетин в дозе 60 мг/сут. Интенсивность боли уменьшилась до 2 баллов по ВАШ, при этом в руке интенсивность составила 4 балла, в ногах — 1,5. Таким образом, через 10 дней, после подбора обезболивающей терапии, появилась возможность начать реабилитационное лечение по поводу последствий ОНМК. Через 30 дней больной

выписан в удовлетворительном состоянии с улучшением походки и повышением мышечной силы при невысоком уровне интенсивности боли.

Данное клиническое наблюдение демонстрирует сочетание центральной и периферической невропатической боли: ЦПБ и болевой дистальной симметричной сенсомоторной полиневропатии на фоне инсулиннезависимого сахарного диабета. Преобладание в клинической картине у пациента интенсивного невропатического болевого синдрома привело к невозможности проведения реабилитационного лечения и потребовало назначения адекватной противоболевой терапии. Начало терапии препаратом первого ряда — amitriptilinom — оказалось неуспешным из-за непереносимых побочных явлений, а использование альтернативного препарата не дало достаточного уровня обезболивания. В конечном итоге только адекватный подбор двух препаратов с разнонаправленными механизмами действия привел к удовлетворительному уровню обезболивания.

Таким образом, описанный случай еще раз подчеркивает огромное разнообразие причин возникновения невропатической боли, которые в ряде случаев могут даже сочетаться. Необходимо также отметить, что лечение невропатической боли требует индивидуального подхода, тщательного мониторинга состояния пациента, а порой и применения рациональных комбинаций нескольких препаратов.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Баринов А.Н., Яхно Н.Н. Невропатическая боль: особенности клиники, диагностики и лечения//Врач. — 2007.—Т.3—С.16—22.
2. Данилов А.Б. Болевые синдромы в неврологической клинике/ Под ред. А.М. Вейна. — М.: МЕДпресс-информ, 2001.— 365 с.
3. Данилов А.Б., Давыдов О.С. Невропатическая боль. — М.: Боргес, 2007.— 192 с.
4. Кукушкин М.Л. Неврогенные болевые синдромы: патофизиология, особенности клинической картины, принципы терапии//Consilium medicum. — 2005. — Т.7(2)—С.133—137.
5. Строков И.А., Баринов А.Н. Клиника, патогенез и лечение болевого синдрома при диабетической полиневропатии//Неврол. журн. — 2001.—№6.— С.47—55.
6. Andersen G., Vestergaard K., Ingeman-Nielsen M. et al. Incidence of central post-stroke pain//Pain. — 1995.—Vol.61.— P.187—93.
7. Attal N., Cruccu G., Haanpa M. et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain//Eur. J. Neurol. — 2006.—Vol.13.—P.1153—1169.
8. Backonja M., Serra J. Pharmacological management part 2: Lesser-studied neuropathic pain diseases//Pain Med. — 2004.— Vol.5(Suppl.1). —P.48—59.
9. Chen B., Stitik T.P., Foye P.M. et al. Central post-stroke pain syndrome: yet another use for gabapentin?//Am. J. Phys. Med. Rehab. — 2002.—Vol.81.—P.718—720.
10. Galer B. The Clinical Handbook of Neuropathic Pain. Education Program Syllabus. — American Academy of Neurology, 2000.
11. Hans G., Masquelier E., De Cock P. The diagnosis and management of neuropathic pain in daily practice in Belgium: an observational study//BMC Pub. Health. — 2007.—Vol.7(170).—P.1—13.
12. Lampl C., Yazdi K., Roper C. Amitriptyline in the prophylaxis of central post-stroke pain: preliminary results of 39 patients in a placebo-controlled, long-term study//Stroke. — 2002.—Vol.33.— P.3030—3032.
13. Tesfaye S., Stevens L.K., Stephenson J.M. et al.: Prevalence of diabetic peripheral neuropathy and its relation to glycemic control and potential risks factors: the EURODIAB IDDM Complications Study//Diabetologia. — 1996.—Vol.39.— P.1377—1384.
14. Vestergaard K., Andersen G., Gottrup H. et al. Lamotrigine for central poststroke pain: a randomized controlled trial//Neurology. — 2001.—Vol.56.— P.184—190.
15. Vranken J.H. Pregabalin in patients with central neuropathic pain: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of a flexible-dose regimen//Pain. — 2008.— Vol.136(1—2).—P.150—157.

# КОМПЛЕКСНАЯ ТЕРАПИЯ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ БОЛИ ВНИЗУ СПИНЫ

М.Л. Кукушкин

Учреждение Российской академии медицинских наук НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН, Москва

*В статье приведены данные, отражающие причины возникновения боли внизу спины, рассмотрены принципы диагностики и особенности клинической картины болевого синдрома. Также представлены результаты рандомизированных контролируемых исследований по эффективности лечения пациентов с неспецифическими болями внизу спины, согласно которым использование нестероидных противовоспалительных препаратов и центральных миорелаксантов является оправданным и имеет хороший уровень доказательности. Особое внимание уделено исследованиям, свидетельствующим о высокой эффективности и безопасности применения ацеклофенака у пациентов с болями внизу спины.*

**Ключевые слова:** боль внизу спины, нестероидные противовоспалительные препараты, ацеклофенак.

**Контакты:** Михаил Львович Кукушкин [mkuk57@gmail.com](mailto:mkuk57@gmail.com)

## Combined therapy of low back pain

M.L. Kukushkin

Institute of General Pathology and Pathophysiology of RAMS, Moscow

*The article presents data reflecting the causes of low back pain; the principles of diagnosis and clinical features of pain are examined. Additionally, the results of randomized controlled trials on the effectiveness of treatment for patients with nonspecific low back pain are given; according to this data of this trials the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and muscle relaxants is justified and has a good level of evidence. Particular attention is given to studies that demonstrate the high efficacy and safety of aceclofenac in patients with low back pain.*

**Key words:** low back pain, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, aceclofenac.

**Contact:** Kukushkin [mkuk57@gmail.com](mailto:mkuk57@gmail.com)

К болям внизу спины (БНС) относятся боли, локализующиеся между нижней границей XII пары ребер и ягодичными складками. В зависимости от причины возникновения выделяют первичные (неспецифические) и вторичные (специфические) БНС [2–3, 4, 8, 22]. Основной причиной первичных БНС в большинстве случаев считают дегенеративно-дистрофические изменения позвоночника: межпозвоночных дисков и дугоотростчатых суставов с последующим вовлечением в процесс связок, мышц, сухожилий и фасций [3, 5, 9, 18]. Как правило, первичные боли в спине имеют доброкачественное течение и их возникновение связывают с «механической» причиной вследствие перегрузочного воздействия на связки, мышцы, межпозвоночные диски и суставы позвоночника. В МКБ-10 неспецифические боли внизу спины (нБНС) соответствует шифру М54.5 — «Боль внизу спины». Наиболее часто нБНС встречаются у пациентов, чья профессиональная деятельность связана с монотонной физической работой, поднятием тяжестей, вибрацией, статической нагрузкой на позвоночник. Чаще всего болями в спине страдают люди трудоспособного возраста — от 30 до 55 лет с максимальной распространенностью в возрасте 30–39 лет [8, 22].

Причины возникновения вторичной боли в спине более разнообразны. Данный болевой синдром может быть следствием опухолевого, воспалительного или травматического поражения позвоночника, инфекционных процессов (остеомиелит, эпидуральный абсцесс, туберкулез, опоясывающий герпес, саркоидоз), метаболических нарушений (остеопороза), заболеваний внутренних органов грудной и брюшной полости или органов малого таза, повреждения мышц, поражения нервной системы (спинного мозга, корешков, периферических нервов) и т. д. Среди пациентов, обращающихся за медицинской помощью по поводу болевых синдромов в области спины, нБНС являются наиболее частыми и наблюдается у 80–90% больных, в то время как

вторичные боли в спине возникают не более чем в 8–10% случаев. Однако именно их в первую очередь необходимо исключать врачу при диагностическом исследовании.

Для правильной диагностики необходим детальный сбор анамнестических данных. Для этого следует выяснить условия появления боли, ее характер, наличие или отсутствие иррадиации, связана ли боль с движением, что провоцирует и уменьшает боль, имеется ли наличие утренней скованности, жалоб на онемение, парестезии или слабость в ногах. У пациентов с БНС необходим тщательный неврологический и ортопедический осмотр. При неврологическом исследовании выявляют признаки расстройства чувствительности, трофики, движения, изменение сухожильных рефлексов. При ортопедическом осмотре обращают внимание на позу, осанку, наличие и степень сколиоза, асимметрии конечностей. Важным является определение соответствия или несоответствия выраженности ортопедической симптоматики и боли. Как правило, слабо выраженная ортопедическая симптоматика при сильных болях является признаком серьезной сопутствующей патологии. Особое внимание следует обращать на наличие в анамнезе сопутствующей соматической патологии, перенесенных травм, употребляемых пациентом лекарственных средств, способных привести к вторичному поражению позвоночника или быть источником «отраженной» боли.

Выявление у пациентов симптомов и жалоб, указывающих на возможность специфической причины боли в спине, связано с концепцией «красных флагов» [3, 8, 22], которая включает выявление следующей симптоматики:

- начало стойкой боли в спине в возрасте до 15 и после 50 лет;
- немеханический характер боли (боли не уменьшаются в покое, в положении лежа, в определенных позах);

- постепенное усиление болей;
- наличие онкологии в анамнезе;
- возникновение боли на фоне лихорадки, снижения массы тела;
- жалобы на длительную скованность по утрам;
- симптомы поражения спинного мозга (параличи, тазовые нарушения);
- изменения в анализах мочи, крови или других лабораторных тестах.

На характер болей в спине существенное влияние может оказывать и психологический статус пациентов. У пациентов с болями в спине достаточно часто выявляются признаки «болевого поведения», основанного на страхе спровоцировать возникновение боли неверным движением, которое ухудшает клиническую картину болевого синдрома [3, 17]. Понимание роли эмоциональных и психологических факторов в интенсивности и длительности болевого синдрома привело врачей к созданию концепции «желтых флагов», направленной на выявление у пациента предикторов, усугубляющих течение болевого синдрома [3, 22]. К «желтым флагам» относят стремление пациентов к опеке, социальной защите, симптомы тревожно-депрессивных расстройств, излишняя «катастрофизация» пациентом своей болезни.

Сложный алгоритм диагностики БНС связан с тем, что данный синдром может встречаться при множестве заболеваний и патологических состояний и источником боли в нижней части спины могут быть практически все анатомические структуры пояснично-крестцовой области, брюшной полости и органов малого таза. Поэтому диагноз БНС всегда является диагнозом исключения.

У пациентов с нБНС практически всегда диагностируются дегенеративно-дистрофические изменения позвоночника, которые могут являться причиной активации ноцицепторов — свободных нервных окончаний, воспринимающих повреждающие стимулы. Ноцицепторы выявлены в надкостнице позвонков, наружной трети фиброзного кольца межпозвоночных дисков, вентральной части твердой мозговой оболочки, дугоотростчатых (фасеточных) суставах, задней продольной, желтой, межостистой связках, эпидуральной жировой клетчатке, стенках артерий и вен, паравертебральных мышцах, чувствительных и вегетативных ганглиях [2, 3, 7]. Появление патологического процесса в одной из перечисленных структур позвоночного двигательного сегмента может приводить к активации ноцицепторов и возникновению боли.

Однако дегенеративный процесс в позвоночнике может считаться лишь предпосылкой для возникновения боли в спине, но не ее непосредственной причиной. Наличие у пациентов с нБНС признаков дегенеративно-дистрофического поражения тканей позвоночника не коррелирует ни с характером боли, ни с ее интенсивностью. По данным магнитно-резонансной томографии, у людей, не страдающих болями в спине, в возрасте от 25 до 39 лет более чем в 35% случаев, а в группе старше 60 лет — в 100% случаев выявляются дегенеративно-дистрофические изменения позвоночника, в том числе и протрузии дисков до 2–4 мм [3]. Дегенеративные изменения в позвоночнике могут способствовать активации ноцицепторов в условиях перегрузки, однако конечное восприятие и оценка боли во многом будут зависеть от центральных механизмов, осуществляющих регуляцию болевой чувствительности [7].

Клинически нБНС проявляются скелетно-мышечными болями, среди которых традиционно выделяют мышечно-тонический (рефлекторный) болевой синдром и миофасциальный болевой синдром [3, 8, 9].

Мышечно-тонический болевой синдром возникает вследствие ноцицептивной импульсации, идущей от пораженных дисков, связок и суставов позвоночника при статической или динамической перегрузке. Более чем в половине случаев источником ноцицептивной импульсации являются дугоотростчатые (фасеточные) суставы, что подтверждается положительным эффектом блокад проекции этих суставов местными анестетиками. Вследствие ноцицептивной импульсации происходит рефлекторное напряжение мышц, которое вначале имеет защитный характер и иммобилизует пораженный сегмент. Однако в дальнейшем тонически напряженная мышца сама становится источником боли.

Формирование миофасциального болевого синдрома (МФБС) происходит в условиях действия избыточной нагрузки на мышцы. МФБС может возникнуть при длительной иммобилизации мышц (долгое сохранение одной позы при профессиональной деятельности, во время глубокого сна), вследствие переохлаждения мышц, перенапряжения мышц при психоэмоциональных расстройствах и т. п. Для МФБС характерны жалобы на ограниченную боль и уменьшение объема движений. При пальпации мышцы происходит усиление болезненности. Пальпируемая мышца ощущается спазмированной в виде тугого тяжа. В мышце обнаруживаются болезненные уплотнения (триггерные зоны), давление на которые вызывает локальную и «отраженную» боль.

Патогенез развития МФБС во многом связан с сенситизацией (повышением возбудимости) мышечных ноцицепторов. Ноцицепторы, локализованные в мышцах, в большинстве своем являются полимодальными и отвечают на механические, температурные и химические стимулы. Они могут быть активированы продуктами метаболизма (молочная кислота, АТФ) при сокращении мышц [7] или тканевыми и плазменными альгогенами (простагландины, цитокины, биогенные амины, нейрокинины и др.), которые способствуют развитию асептического нейрогенного воспаления в иннервируемых ими мышцах и развитию сенситизации ноцицепторов. При сенситизации ноцицепторов нервное волокно становится более чувствительным к повреждающим стимулам, что клинически проявляется развитием мышечной гипералгезии (появление участков с повышенной болевой чувствительностью). Сенситизированные ноцицепторы становятся источником усиленной афферентной ноцицептивной импульсации, вследствие которой происходит повышение возбудимости ноцицептивных нейронов в структурах спинного и головного мозга [7]. Повышение возбудимости ноцицептивных нейронов в структурах ЦНС неминуемо вызывает рефлекторную активацию мотонейронов в соответствующих сегментах спинного мозга и сокращение мышц. Длительное напряжение мышц через механизмы нейрогенного воспаления способствует появлению локусов болезненных мышечных уплотнений, что еще больше усиливает афферентный поток ноцицептивных импульсов в структуры ЦНС, и, как следствие этого, сенситизируется большее количество центральных ноцицептивных нейронов. Этот порочный круг играет важную роль в пролонгировании боли и развитии МФБС.

Лечение пациентов с нБНС в первую очередь должно быть направлено на регресс болевой симптоматики, спо-

способствующий восстановлению активности пациента и снижению риска хронизации боли [3, 8, 11, 22]. Важным является активное вовлечение пациента в процесс лечения, убеждение его в доброкачественном течении его болезни, разъяснение ему причин возникновения заболевания и тактики лечения.

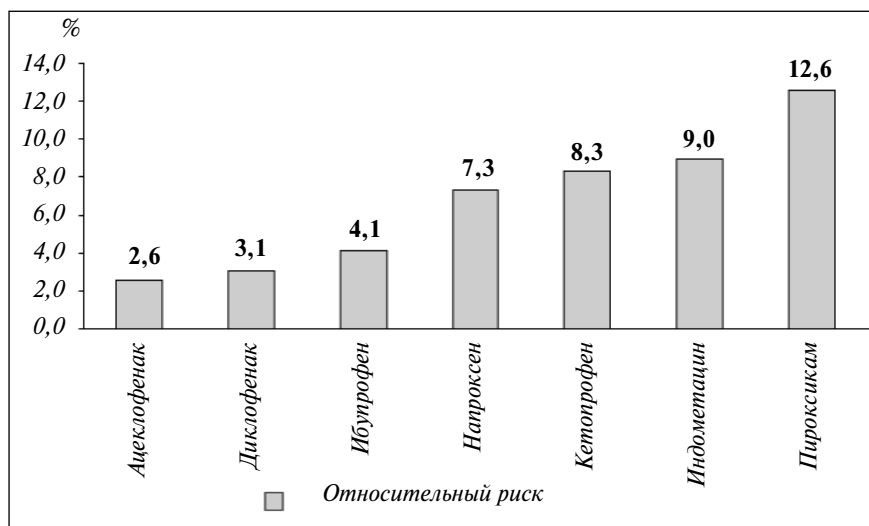
В острый период необходимо ограничить физические нагрузки, следует избегать подъема тяжестей, длительного пребывания в сидячем положении. Хотя постельный режим комфортен и облегчает нБНС, нет необходимости в постельном режиме даже в первые дни заболевания. Пациента следует убедить, что небольшая физическая нагрузка не опасна, более того — она полезна, так как в условиях ранней двигательной активности улучшается трофика тканей и быстрее наступает выздоровление. Согласно рекомендациям, основанным на результатах многочисленных рандомизированных контролируемых исследований, эффективными при лечении нБНС являются:

- сохранение физической активности (хороший уровень доказательности); польза от соблюдения постельного режима не доказана;
- использование нестероидных противовоспалительных препаратов — НПВП (хороший уровень доказательности);
- использование центральных миорелаксантов (хороший уровень доказательности).

Острая болевая симптоматика у пациентов с болями в спине, как правило, купируется НПВП, которые обладают обезболивающим и противовоспалительным эффектом. Их анальгетические и противовоспалительные свойства обусловлены ослаблением синтеза простагландинов из арахидоновой кислоты посредством торможения активности ферментов циклооксигеназы как в периферических тканях, так и в структурах ЦНС. Среди неселективных НПВП используются диклофенак натрия, ацеклофенак, кетопрофен, лорноксикам, ибупрофен, блокирующие обе изоформы циклооксигеназы — ЦОГ1 и ЦОГ2. Из селективных ингибиторов ЦОГ2 назначают целекоксиб, мелоксикам. Практически все НПВП, имеющиеся на фармакологическом рынке (включая относительно новые препараты — ацеклофенак, декскетопрофен и лорноксикам), апробированы при БНС и показали хороший обезболивающий эффект [6, 16, 19]. Нет данных, свидетельствующих об анальгетических преимуществах какого-либо представителя группы НПВП при БНС. Препараты этой группы при острой нБНС обычно назначают на 10—14 дней. Поэтому выбор конкретного НПВП зависит от индивидуальной переносимости препарата пациентом, спектра побочных действий, а также длительности действия препарата. Применение НПВП позволяет достоверно снизить выраженность боли, улучшить общее самочувствие и ускорить восстановление нормальной функции как при острой, так и при хронической БНС. Материалы популяционных исследований свидетельствуют о более низком риске поражения желудочно-кишечного тракта при использовании

таких неселективных НПВП (н-НПВП), как ацеклофенак и ибупрофен [13, 16, 19]. В мировой практике ацеклофенак используется более 20 лет, и к настоящему времени накоплен богатый клинический опыт. В России ацеклофенак зарегистрирован с 1996 г. и используется под торговой маркой «Аэртал». Аэртал назначают по 100 мг 2 раза в день. Этот препарат обладает рядом интересных преимуществ и по своей эффективности и безопасности претендует на одно из лучших мест среди н-НПВП [12]. Препарат имеет высокую биодоступность, полностью всасываясь после перорального приема. Пиковая концентрация ацеклофенака в плазме достигается через 1—3 ч. Он практически полностью метаболизируется в печени. Период полувыведения препарата составляет 4 ч. Его метаболиты преимущественно (70—80%) экскретируются с мочой, а около 20% выводится с каловыми массами. Помимо основного фармакологического эффекта — блокады циклооксигеназы, — ацеклофенак подавляет синтез и провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин 1 и фактор некроза опухоли  $\alpha$  [6, 16]. В 2002 г. в рамках европейской программы оценки эффективности обезболивания, проведенной у 23 407 больных с БНС вследствие ревматических заболеваний, травм и операций был продемонстрирован высокий анальгетический потенциал ацеклофенака. В конце исследования 85% больных оценили эффективность ацеклофенака как «очень хорошую», у 32% отмечалось полное купирование боли, а число пациентов, испытывающих в начале исследования «тяжелую» боль, сократилось с 41 до 2% [16]. Метаанализ безопасности ацеклофенака, основанный на 13 двойных слепых рандомизированных исследованиях, в которых приняли участие 3574 больных, продемонстрировал лучший профиль безопасности этого препарата по сравнению с классическими НПВП, включая диклофенак, индометацин, напроксен, пироксикам и теноксикам [19]. Важнейшим доказательством относительно низкого риска опасных желудочно-кишечных осложнений при использовании ацеклофенака стали популяционные исследования [13, 14].

Согласно материалам А. Lanas и соавт. (2006), которые были получены при анализе данных о кровотечениях у 2777 больных (5532 составили контроль), у ацеклофенака наблюдался наименьший относительный риск развития



Относительный риск развития желудочно-кишечных кровотечений

желудочно-кишечных кровотечений по сравнению с другими н-НПВП (см. рисунок).

Ацеклофенак также достоверно реже (на 20—30%) вызывает диспепсию, по сравнению с другими н-НПВП [6].

Использование центральных миорелаксантов, устраняющих мышечное напряжение и улучшающих подвижность позвоночника, способствует регрессу боли и восстановлению двигательной активности пациента с нБНС [1, 4, 9, 22]. В клинической практике при лечении нБНС используются в первую очередь толперизон и тизанидин. Мидокалм (толперизона гидрохлорид) селективно ослабляет патологический спазм мышц, не влияя в терапевтических дозах на нормальные сенсорные и двигательные функции ЦНС (мышечный тонус, произвольные движения, координацию движений) и не вызывая седативного эффекта, мышечной слабости и атаксии [7, 20]. В амбулаторной практике Мидокалм обычно назначают внутрь по 150 мг 3 раза в сутки, в стационарных условиях может использоваться ампулированная форма Мидокалма — внутримышечно по 100 мг

2 раза. Согласно результатам мультицентрового рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования, соответствующего предписаниям GCP и Хельсинкской декларации, применение толперизона гидрохлорида не только улучшает субъективные показатели боли и увеличивает болевые пороги в мышцах, но и достоверно улучшает качество жизни в сравнении с плацебо [10].

Комбинация НПВП и миорелаксантов у пациентов с нБНС более эффективна, чем монотерапия этими препаратами. Эта комбинация позволяет сократить сроки лечения и уменьшить риск развития побочных эффектов НПВП за счет снижения продолжительности использования последних.

В комплексную терапию целесообразно также включать лечебную физкультуру, методы рефлексотерапии, мануальной терапии (постизометрическая релаксация), массаж. Как правило, такое сочетание медикаментозных и немедикаментозных методов лечения способствует ускорению выздоровления пациентов с нБНС.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Авакян Г.Н., Чуканова Е.И., Никонов А.А. Применение мидокалма при купировании вертеброгенных болевых синдромов//Журн. неврол. и психиатр. — 2000.—№ 5.—С.26—31.
2. Алексеев В.В. Диагностика и лечение болей в пояснице//Consilium medicum. — 2002.—Т.4, №2.—С.96—102.
3. Боль: руководство для врачей и студентов/Под ред. акад. РАМН Н.Н. Яхно. — М.: МЕДпресс-информ, 2009.—304 с.
4. Вознесенская Т.Г. Боли в спине и конечностях//Болевые синдромы в неврологической практике /Под ред. А.М. Вейна. — М.: МЕДпресс-информ, 2001.— С.217—283.
5. Иваничев Г.А. Мануальная терапия: Руководство, атлас. — Казань, 1997.—448 с.
6. Каратеев А.Е., Яхно Н.Н., Лазебник Л.Б. и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов: Клинические рекомендации. — М.: ИМА-ПРЕСС, 2009.—168 с.
7. Кукушкин М.Л., Хитров Н.К. Общая патология боли. — М.: Медицина, 2004.—144 с.
8. Павленко С.С. Боли в нижней части спины (эпидемиология, клинико-диагностическая классификация, современные направления в диагностике, лечении и стандартизации медицинской помощи. — Новосибирск: Сибмедиздат НГМУ, 2007.—172 с.
9. Хабиров Ф.А. Руководство по клинической неврологии позвоночника. — Казань: Медицина, 2006.—520 с.
10. Ходинка Л., Мейлингер М., Сабо Ж. и др. Лечение острой поясничной боли мидокалмом. Результаты международного мультицентрового рандомизированного двойного-слепого плацебо-контролируемого клинического исследования//Русск. мед. журн. — 2003.—№5.— С.246—249.
11. Atlas S.J., Deyo R.A. Evaluating and managing acute of low back pain in the primary care setting//J. Gen. Intern Med. — 2001.—Vol.16.—P.120—131.
12. Dooley M., Spencer C., Dunn C. Aceclofenac: a reappraisal of its use in the management of pain and rheumatic disease//Drugs. — 2001.—Vol.61(9).— P.1351—1378.
13. Lanasa A., Garsia-Rodriguez L., Arroyo M. et al. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective COX-2 inhibitors, traditional non-steroidal non-aspirin NSAID, aspirin, and combinations//Gut. — 2006.—Vol.55(12).— P.1731—1738.
14. Laporte J., Ibanez L., Vidal X. et al. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: newer versus older agents//Drug Saf. — 2004.—Vol.27.— P.411—420.
15. Legrand E. Aceclofenac in the management of inflammatory pain//Exp. Opin. Pharmacother. — 2004.—Vol.5(6).— P.1347—1357.
16. Lemmel E.-M., Leeb B., De Bast J., Aslanidis S. Patient and Physician Satisfaction with Aceclofenac: Results of the European Observational Cohort Study (Experience with Aceclofenac for Inflammatory Pain in Daily Practice)//Curr. Med. Res. Opin. — 2002.—Vol.18(3).— P.146—53.
17. Linton S.A. A review psychological risk factor in back and neck pain//Spine. — 2000.—Vol.25.—P.1148—1156.
18. Mense S. Pathophysiology of low back pain and transition to the chronic state — experimental data and new concepts//Schmerz, Der. — 2001.— Vol.15.—P.413—417.
19. Peris F., Bird H.A., Serni U. et al. Treatment compliance and safety of aceclofenac versus NSAIDs in patients with common arthritis disorders: a meta-analysis//Eur. J. Rheumatol. Inflamm. — 1996.— Vol.16.—P.37—45.
20. Pratzel H.G., Alken R.G., Ramm S. Efficacy and tolerance of repeated oral doses of tolperisone hydrochloride in the treatment of painful reflex muscle spasm: results of prospective placebo-controlled double-blind trial//Pain. — 1996.—Vol.67.—P.417—425.
21. Schattenkirchner M., Milachowski K. A double-blind, multicentre, randomised clinical trial comparing the efficacy and tolerability of aceclofenac with diclofenac resinate in patients with acute low back pain//Clin. Rheumatol. — 2003.— Vol.22(2).—P.127—35.
22. Waddell G., Burton A.K. Occupational health guidelines for the management of low back pain at work: evidence review//Occup. Med. — 2001.—Vol.51.—№2.—P.124—135.

# ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОЙ И ПОДОСТРОЙ СКЕЛЕТНО-МЫШЕЧНОЙ БОЛИ В СПИНЕ

Е.В. Подчуфарова

Кафедра нервных болезней лечебного факультета ММА им. И.М. Сеченова

*В статье приводятся отдельные эпидемиологические особенности, механизмы формирования и подходы к лечению пациентов с острой и подострой скелетно-мышечной болью в спине с позиций доказательной медицины, детально обсуждаются особенности применения нестероидных противовоспалительных препаратов при данном состоянии.*

**Ключевые слова:** боль в спине, нестероидные противовоспалительные препараты, кеторолак.

**Контакты:** Екатерина Владимировна Подчуфарова [neuro\\_kat@yahoo.co.uk](mailto:neuro_kat@yahoo.co.uk)

## *Treatment for acute and subacute musculoskeletal back pain*

*E.V. Podchufarova*

*Department of Nervous Diseases, Faculty of Therapeutics, I.M. Sechenov Moscow Medical Academy*

*The paper describes some epidemiological features, the mechanisms responsible for the development of acute and subacute musculoskeletal back pain, and approaches to treating patients with this condition in the context of evidence-based medicine and details the specific features of use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in this condition.*

**Key words:** back pain, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, ketorolac.

**Contact:** Podchufarova [neuro\\_kat@yahoo.co.uk](mailto:neuro_kat@yahoo.co.uk)

Боль в спине является одной из основных причин инвалидизации, она значительно снижает качество жизни и работоспособность и остается ведущей причиной обращения за медицинской помощью [5, 6, 8, 14, 17]. По данным эпидемиологического исследования, проведенного в городской поликлинике г. Москвы, из 1300 первичных пациентов, обратившихся за амбулаторной медицинской помощью, у 24,9% основной причиной обращения была боль в спине [10]. Эпидемиология боли в пояснично-крестцовой области изучена значительно лучше, чем боли в шейном или грудном отделах позвоночника [8]. Показано, что из всех пациентов, предъявляющих жалобы на «боль в спине», боль в «верхней части» спины изолированно отмечается лишь у 15% [17]. Результаты эпидемиологического исследования, включавшего опрос более 46 тыс. жителей разных стран Европы и Израиля, показали, что хронической болью в спине (без уточнения локализации) страдает 24%, болью в поясничной области – 18%, а болью в шее – 8% населения. При этом в качестве причины имеющегося хронического болевого синдрома на «повреждение межпозвоночных дисков» указало 15% опрошенных [14].

По данным многоцентрового эпидемиологического исследования, проведенного в Германии, распространенность боли в спине составляет 37,1%, заболеваемость в течение года – 76,0%. Около 7% населения в период исследования испытывали выраженную боль в спине, и около 9% были инвалидизированы из-за нее. При этом боль в спине хотя бы раз на протяжении жизни развивалась у 85,5% людей. [44]

Боль длительностью менее 6 нед считается острой, от 6 до 12 нед – подострой и более 12 нед – хронической. Пациенты с острой, подострой и хронической болью в спине отличаются прогнозом на выздоровление и восстановление трудоспособности, а также подходами к диагностике и лечению.

С самых первых лет работы Международная ассоциация по изучению болевых синдромов много внимания уделяла проблеме скелетно-мышечных болевых синдро-

мов [47]. Многие годы доминирующую роль в понимании патофизиологии скелетно-мышечной боли играла модель «структурного повреждения». Альтернативой являлось понятие «психогенной», не связанной со структурными изменениями в тканях, боли. Однако подобная дихотомия, являясь отчасти неизбежной, не находила полного клинического и патофизиологического подтверждения. Теория «структурного повреждения» хорошо объясняла развитие болевого синдрома, связанного со значительным острым травматическим повреждением тканей, однако не вносила ясности в понимание патогенеза таких состояний, как боль в поясничной области, не связанная с радикулопатией, фибромиалгия, миофасциальный болевой синдром. Трудность точного определения источника скелетно-мышечной боли была проиллюстрирована рядом исследований, показавших, что болевая афферентация от различных висцеральных структур, межпозвоночного диска, фасеточных суставов может имитировать отраженную боль и гипералгезию, сходную с таковой при миофасциальном болевом синдроме [48] и описанную в ранних работах по экспериментальному раздражению мышц [31]. Для объяснения механизма формирования отраженной боли ряд исследователей использует теорию центральной сенситизации, согласно которой отмечаются снижение порога возбуждения нейронов заднего рога, расширение их рецептивного поля, что приводит к их возбуждению в ответ на легкую тактильную стимуляцию в области, удаленной от зоны повреждения [34]. По мнению G. Waddell [53], ноцицептивная импульсация практически из любой части тела может приводить к изменениям в центральной нервной системе (ЦНС), которые в свою очередь вызывают диссоциацию между продолжающимся тканевым повреждением и восприятием боли. В недавно проведенных исследованиях было показано, что здоровые добровольцы и пациенты с хронической скелетно-мышечной болью по-разному реагируют на экспериментальные болевые раздражители, даже если стимул наносится в зоне, значительно удаленной от области, в которой отмечается хроническая боль. На-

пример, при хлыстовой травме шейного отдела позвоночника отмечается снижение прессорного болевого порога не только в симптоматической области (*m. infraspinatus*), но и в *m. tibialis anterior* [46]. У пациентов с хронической болью в спине по сравнению со здоровыми, при введении гипертонического раствора в подостную и переднюю большеберцовую мышцы отмечалось расширение области гипералгезии в обеих областях, т.е. увеличение зоны гипералгезии не ограничивалось только пояснично-крестцовыми дерматомами [41]. Это является иллюстрацией гипотезы, что хроническая боль изменяет состояние ЦНС, приводя к изменению восприятия новых болевых стимулов.

Не нашедшим точного объяснения является и то, что у пациентов с хронической болью в спине в отсутствие четких клинических признаков поражения корешков могут формироваться боли, формально соответствующие характеристикам невропатического болевого синдрома. Использование специального опросника для диагностики невропатической боли *Paindetect* и оценочной шкалы невропатических симптомов и признаков университета г. Лидс (*LANSS*) позволило выявить признаки невропатической боли у 37—54,7% пациентов с хронической болью в спине [18, 29]. По данным Российского эпидемиологического исследования распространенности невропатической боли [11], в качестве основной причины развития невропатического болевого синдрома боль в поясничном отделе позвоночника выявлялись у 34,74% опрошенных, боль в шее — у 11,90%, боль в грудном отделе — у 3,94%. Высокая частота характеристик боли, типичных для невропатического болевого синдрома, у пациентов со скелетно-мышечными болями в спине может быть обусловлена наличием у них клинических признаков сенситизации, например, формирования гипералгезии (усиление ощущения боли при нанесении укола тупой иглой в зоне локализации боли и на участке кожи вне зоны боли), аллодинии — болевого ощущения, возникающего при нанесении стимула неболевой модальности и отраженной боли. Кроме того, по данным R.Freyenhagen и соавт. [19], возможно, определенная часть пациентов с хронической болью в спине с иррадиацией в ногу даже в отсутствие клинических признаков поражения корешков может страдать невропатическим болевым синдромом на фоне их субклинического повреждения. Наконец, при оценке характеристик болевого синдрома необходимо учитывать и психологические особенности пациентов, у которых выбор разных характеристик боли (в том числе формально соответствующих невропатическому болевому синдрому), а также наличие распространенной болезненности при пальпации паравертебральной области могут являться проявлением болевого поведения и отражать психогенные механизмы формирования боли.

Однако диагностика «психогенной» боли и определение роли финансовой компенсации в формировании и поддержании болевого синдрома по-прежнему вызывают сложности и противоречия. Показано, что, несмотря на получение пенсии по инвалидности и положительное для пациента решение спорного вопроса о вреде здоровью в суде, часть больных продолжает страдать от боли. Болевое поведение наиболее сильно взаимосвязано с выраженностью физического страдания. G.Waddell [53], описавший «неорганические» симптомы при болях в поясничной области, в настоящее время считает, что они отражают скорее индивидуальную реакцию пациентов на болевое ощущение, нежели его этиологию. Выделение конверсионной

или соматоформной (психогенной) боли базируется на дихотомии «физических» и «психических» причин формирования болевых ощущений. В то же время такое деление в настоящее время не согласуется с позициями физиологии, показывающей, что ноцицептивный ответ на болевую импульсацию с периферии может распространяться на те области, которые не обязательно связаны с зоной иннервации соответствующего корешка или нерва. H.Merskey [47] считает, что нет четких доказательств и того, что боль может являться проявлением истерического расстройства, за исключением многочисленных сведений из литературы. Скорее всего в этих случаях мы имеем дело со сложными психофизиологическими расстройствами, не нашедшими пока адекватного объяснения.

Несмотря на приведенные выше трудности в изучении механизмов формирования скелетно-мышечных болевых синдромов, в настоящее время хорошо известно, что в большинстве случаев возникновение острой скелетно-мышечной (*ноцицептивной*) боли связано с активацией болевых рецепторов (*ноцицепторов*), являющихся периферическими окончаниями первых чувствительных нейронов, тела которых расположены в спинномозговом ганглии. Распространение возбуждения от ноцицепторов происходит по слабо миелинизированным А- $\delta$ -волоконкам и немиелинизированным С-волоконкам, входящим в состав смешанных соматических нервов. Нервные импульсы затем передаются через волокна заднего и, частично, переднего корешков на нейроны заднего рога спинного мозга. На этом уровне начинается дифференцирование переработки сенсорной и аффективной информации. Дальнейшая передача болевой афферентации осуществляется по латеральному и переднему спиноталамическим, спинoretкулярному, спинопокрышечному и спиномезенцефалическому путям. Имеются и другие восходящие пути для передачи болевой информации. Большое значение в анализе ноцицептивной информации отводится теменной коре, островку, передней части поясной извилины, префронтальным корковым отделам лобных долей. Соматосенсорные отделы коры больших полушарий осуществляют оценку локализации, интенсивности, длительности болевых стимулов. Ассоциативные области коры больших полушарий (островок, передняя часть поясной извилины, префронтальная кора и задняя часть теменной коры) обеспечивают формирование психических компонентов переживаемой боли и связанного с ней поведения. В свою очередь корковые отделы имеют тесные двусторонние связи с таламическими ядрами, структурами лимбической системы (гиппокамп, свод, перегородка, энторинальная кора), ретикулярной формацией ствола мозга, гипоталамусом, что обеспечивает формирование сенсорно-дискриминативных и мотивационно-аффективных компонентов боли, а также механизмов памяти и вегетативных реакций [3,4].

Важным компонентом боли является *гипералгезия* — усиление восприятия механических, химических или температурных болевых стимулов. По локализации выделяют первичную и вторичную гипералгезию. Первичная гипералгезия локализуется в зоне тканевого повреждения. Она возникает вследствие сенситизации (повышения возбудимости) ноцицепторов — неинкапсулированных нервных окончаний А- $\delta$ - и С-волокон. Сенситизация ноцицепторов происходит при воздействии биологически активных веществ, высвобождающихся или синтезирующихся в месте повреждения (субстанция Р, кинины, простагландины,

лейкотриены, цитокины, оксид азота, фактор некроза опухоли и др.) Усиленная афферентная стимуляция, поступающая от сенситизированных и активированных, в обычных условиях не работающих, «спящих» ноцицепторов, в свою очередь повышает возбудимость чувствительных нейронов заднего рога спинного мозга. Основным возбуждающим нейротрансмиттером, выделяемым окончаниями ноцицептивных волокон в задних рогах спинного мозга, является глутамат. На постсинаптической мембране чувствительных нейронов задних рогов спинного мозга выделяют два типа глутаматных рецепторов: первый — это рецепторы аминокислоты 3-гидрокси-5-метилсаксозол-4-пропионовой кислоты (AMPA-рецепторы) и второй — это N-метил-D-аспартат-рецепторы (NMDA-рецепторы). Кратковременные болевые стимулы вызывают непродолжительную активацию ноцицептивных нейронов задних рогов спинного мозга за счет воздействия глутамата, выделяемого A- $\delta$ - и C-волоконными, на AMPA-рецепторы. Этот механизм лежит в основе проведения нормальных болевых стимулов. В случае повторяющейся и более продолжительной стимуляции ноцицептивных волокон происходят не только усиление выброса глутамата, но и секреция нейропептидов (субстанция P, кальцитонин-ген-связанный пептид, нейрокинин A), которые как самостоятельно возбуждают ноцицептивные нейроны заднего рога спинного мозга, так и усиливают возбуждающее действие глутамата на их NMDA-рецепторы. В результате активации NMDA-рецепторов через открывшиеся потенциалзависимые  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -ионные каналы натрий начинает активно поступать внутрь клетки, приводя к ее стойкой деполяризации. Поступление в клетку ионов натрия приводит к стойкой активации NMDA-рецепторов. Эти процессы лежат в основе развития так называемого феномена *взвинчивания* (англ. — wind up), который характеризуется резким увеличением возбудимости мембран чувствительных нейронов заднего рога спинного мозга. Это в свою очередь активирует близлежащие чувствительные нейроны, что проявляется расширением области гипералгезии с распространением ее на участки кожи, прилежащие к зоне иннервации поврежденного нерва (*феномен вторичной гипералгезии*). Повышение возбудимости нейронов задних рогов ведет к снижению болевого порога и развитию *аллодинии* — появлению болевых ощущений на раздражение, которое в норме ими не сопровождается (например, тактильное). Изменение возбудимости центральных отделов ноцицептивной системы в задних рогах спинного мозга в виде развития вторичной гипералгезии и аллодинии описывается термином «центральная сенситизация». Повышение уровня фоновой электрической активности нейронов заднего рога, возможно, связано с формированием спонтанной боли и дизестезий у пациентов со скелетно-мышечными болевыми синдромами [36].

Острая боль в спине является доброкачественным и, как правило, самоограничивающимся состоянием. Тактика ведения пациентов с эпизодом острой боли в спине подробно отражена в современных клинических рекомендациях [9, 38, 49]. При анализе первичной обращаемости к врачам общей практики по поводу острой боли в пояснично-крестцовой области ее скелетно-мышечные причины выявляются приблизительно у 85% пациентов. Предположительно микротравматизация и растяжение мышцы при выполнении «неподготовленного движения» являются причиной боли у подавляющего большинства (>70%) пациентов. «Дискогенная» боль (категория, самостоятель-

ность которой в настоящее время нуждается в уточнении) и боль, связанная с дисфункцией дугоотростчатых (фасеточных) суставов, отмечается у 10% пациентов с острой болью в спине. Компрессионная радикулопатия пояснично-крестцовых корешков отмечается в 4%, а неврологические осложнения поясничного стеноза — в 3% случаев. Компрессионные переломы тел позвонков, связанные с остеопорозом, обнаруживаются в 4% обращений, а спондилолиз — в 2% случаев. Кроме того, причиной боли в спине может быть травматическое поражение позвоночника, которое иногда приводит к переломам позвонков и разрывам дисков, но чаще — к растяжению капсулы суставов и связок позвоночного столба. Основными потенциально опасными вертеброгенными причинами боли в спине, которые отмечаются у 1% пациентов, обращающихся за медицинской помощью по поводу боли в спине, являются первичные и метастатические опухоли позвоночника (0,7% случаев), воспалительные (спондилоартриты) и инфекционные (туберкулез, дисцит) его поражения (0,3 и 0,01% случаев соответственно). Воспалительные спондилоартриты (анкилозирующий спондилит — болезнь Бехтерева, псориазический артрит, реактивные артриты и др.) нередко сопровождаются энтезитами — воспалением в местах прикрепления сухожилий или связок к кости [32].

Важно отметить, что при острой скелетно-мышечной боли точное выявление источника болевой импульсации в большинстве случаев может оказаться затруднительным. В то же время в подавляющем числе случаев пациенты не нуждаются в проведении дополнительных инструментальных исследований. Однако наличие выраженных неврологических и соматических расстройств может потребовать срочного параклинического обследования. Так, слабость в мышцах ног, снижение чувствительности в ангенитальной области («седловидная анестезия»), тазовые нарушения указывают на наличие компрессии корешков конского хвоста и требуют незамедлительного проведения магнитно-резонансной томографии (МРТ) или компьютерной томографии (КТ) позвоночника с последующим рассмотрением вопроса с нейрохирургом о необходимости срочного оперативного вмешательства. Отсутствие связи боли с движением, сохранение ее в ночное время, наличие в анамнезе злокачественного новообразования, ВИЧ-инфекции, применения иммунодепрессантов, внутривенных инфузий, беспричинное снижение массы тела, лихорадка и ночной гипергидроз, возраст больного < 20 и > 50 лет требуют проведения дополнительных методов исследования уже при первом обращении к врачу для исключения в первую очередь инфекционного и опухолевого поражения позвоночника. Во всех перечисленных случаях необходимы рентгенография позвоночника в прямой и боковой проекциях, исследование общего анализа крови и мочи, а при подозрении на остеомиелит, эпидуральный абсцесс и поражение корешков конского хвоста — дополнительно КТ или МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника. При подозрении на онкологическое заболевание для уточнения состояния костных структур в ряде случаев после проведения рентгенографии показана скинтиграфия. При подозрении на злокачественное новообразование предстательной железы необходимо исследовать уровень простатспецифического антигена. При наличии травмы в недавнем анамнезе (падение с высоты, дорожно-транспортные происшествия и т.п.), а также при длительном применении кортикостероидов и возрасте пациентов >55 лет выполняют рентгеногра-



фию позвоночника, а при недостаточной ее информативности и сохранении боли свыше 10 дней – скинтиграфию или КТ позвоночника. Показания для денситометрии имеются у всех женщин >65 лет, у женщин в постменопаузальном периоде <65 лет при наличии факторов риска, у мужчин >70 лет, у взрослых с переломами при минимальной травме, при заболеваниях или состояниях, приводящих к снижению минеральной плотности костной ткани, приеме препаратов, снижающих костную массу. Всем пациентам с острым болевым синдромом длительностью свыше 1 мес, а также с хроническими болями в спине показано проведение рентгенографии позвоночника в прямой и боковой проекции с целью исключения опухолевого поражения позвоночника. При наличии клинических симптомов компрессии корешков или спинного мозга и в других диагностически сомнительных случаях выполняют МРТ соответствующего отдела позвоночника для уточнения состояния структур позвоночного канала и определения дальнейшей тактики ведения пациента [1, 9, 49].

Лечение скелетно-мышечных болевых синдромов в большинстве случаев требует применения как фармакотерапии, так и нелекарственных методов, значительно реже возникает необходимость в использовании инвазивных методов. Основой лечения пациента с острой болью в спине является фармакотерапия. При острых скелетно-мышечных болевых синдромах, развитие которых связано с прямой активацией болевых рецепторов, средством первого выбора являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), уменьшающие синтез альгогенных соединений, в частности продуктов каскада метаболизма арахидоновой кислоты — лейкотриенов и простагландинов, стимулирующих и повышающих возбудимость ноцицепторов. НПВП наиболее эффективны для лечения обострений скелетно-мышечных болевых синдромов и болей, связанных с заболеваниями суставов [52, 54]. Ингибирование активности циклооксигеназы (ЦОГ) на периферии рассматривается в качестве основного, но не единственного механизма действия НПВП. Если необходимо обезболивание, пациенту назначают медикаментозную терапию через равные интервалы времени (не по потребности — показано, что прием анальгетиков по мере увеличения интенсивности боли создает положительное подкрепление неадаптивному

болевому поведению, так как в этих случаях формируется порочный круг, когда повышение дозы препарата приводит к усилению болевого поведения), при этом «препаратами выбора» являются НПВП [45, 49].

Представляется удобной следующая схема применения НПВП: для быстрого наступления анальгетического эффекта у пациентов, не относящихся к группе риска развития осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта — ЖКТ (наличие заболеваний ЖКТ в анамнезе, пожилой возраст), на короткий период может быть назначен неселективный ингибитор ЦОГ с высокой анальгетической активностью. К этой группе относится кеторолак (Кеторол). Кеторол может применяться внутрь в дозе 10 мг 2—4 раза в день (максимальная суточная доза — 40 мг) или внутримышечно (30 мг/сут) в течение не более 5 дней. В большинстве случаев данная анальгетическая терапия достаточна для купирования острой боли и обеспечения возможности возвращения к нормальному уровню повседневной активности. При сохранении болевого синдрома умеренной интенсивности можно перейти к приему селе-

Таблица 1. Пациенты с повышенным риском поражения ЖКТ на фоне применения НПВП\*

I. Высокий риск: осложненное язвенное поражение ЖКТ в анамнезе наличие более 2 факторов риска (см. п. II)
II. Умеренный риск (1—2 фактора риска): возраст старше 65 лет необходимость применения высоких доз НПВП неосложненное язвенное поражение ЖКТ в анамнезе сопутствующее применение аспирина (включая низкие дозы кортикостероидов, антикоагулянтов)
III. Низкий риск: нет факторов риска

*Примечание.* \* *H. pylori* — независимый дополнительный фактор риска.

ктивного ингибитора ЦОГ-2, который обеспечивает более высокую степень безопасности в отношении ЖКТ при необходимости продолжения анальгетической терапии. Первым из селективных ингибиторов ЦОГ-2 был синтезирован нимесулид (Найз). Показано, что доза нимесулида, при которой проявляется противовоспалительная активность, существенно ниже дозы, в которой он вызывает желудочно-кровотечение. В отношении поражения ЖКТ нимесулид менее токсичен, чем аспирин, индометацин, пироксикам, напроксен и ибупрофен [2]. Необходимо отметить, что все НПВП чаще, чем плацебо, оказывают по-

Таблица 2. Рекомендации для профилактики язвенных поражений ЖКТ, связанных с применением НПВП

Риск поражения ЖКТ*	Риск сердечно-сосудистых осложнений		
	низкий	умеренный	высокий
Низкий	НПВП изолированно в наименьшей эффективной дозе	НПВП + ингибиторы протонной помпы или мизопростол	Лечение другими группами препаратов или селективные ингибиторы ЦОГ-2 + ингибиторы протонной помпы или мизопростол
Высокий**	Напроксен + ингибиторы протонной помпы или мизопростол	Напроксен + ингибиторы протонной помпы или мизопростол	Исключение НПВП и селективных ингибиторов ЦОГ-2

*Примечание.* \* — все пациенты с язвенным поражением ЖКТ в анамнезе должны быть обследованы для выявления *H. pylori*, и при выявлении этой инфекции необходимо проведение соответствующей терапии, направленной на ее устранение;

\*\* — необходим прием низких доз аспирина для профилактики серьезных сердечно-сосудистых осложнений.

Таблица 3. Методы лечения острой (до 4 нед) боли в пояснично-крестцовой области

высокий	умеренный	Уровень доказательности	низкий	нет
<p><b>НПВП:</b> эффективно уменьшают интенсивность боли; нет анальгетических преимуществ друг перед другом (M. van Tulder, 2000; T. Rohjainen, 2000; M. van Tulder, 2006)</p> <p><b>Миорелаксанты:</b> эффективно уменьшают интенсивность боли; нет анальгетических преимуществ друг перед другом (M. van Tulder, 2004; 2006)</p> <p><b>Комбинация миорелаксант + НПВП или анальгетик:</b> эффект больше, чем комбинации с плацебо (M. van Tulder, 2005)</p> <p><b>Совет сохранять активность:</b> уменьшение инвалидизации, связанной с развитием хронической боли, длительности нетрудоспособности по сравнению с постельным режимом и традиционным лечением (прием анальгетиков); уменьшение интенсивности боли больше по сравнению с постельным режимом (G. Waddell, 1997; G. Hilde, 2004; M. van Tulder, 2006)</p>	<p><b>Мануальная терапия:</b> эффективнее плацебо или имитации терапии; манипуляции эффективнее мобилизации в отношении снижения интенсивности боли; нет преимуществ перед другими эффективными методами лечения (W. Assendelft, 1996; G. Bronford, 2004; D. Cherkin, 2003; M. van Tulder, 2006)</p>	Уровень доказательности	<p><b>Анальгетики:</b> эффективность неопиоидных анальгетиков равна эффективности НПВП; опиоидные анальгетики несколько эффективнее неопиоидных (M. van Tulder, 2004; K. Jackson, 2004; N. Bogduk, 2004)</p>	<p><b>Физиотерапия:</b> согревание, охлаждение, электротерапия, ультразвуковое воздействие (S. Nadler, 2004; M. van Tulder, 2004)</p> <p><b>Антидепрессанты</b> (M. van Tulder, 2000; N. Bogduk, 2004; T. Schnitzer, 2004)</p>
<p><b>Постельный режим</b> (K. Hagen, 2005; M. van Tulder, 2006)</p> <p><b>Упражнения, укрепляющие мышцы</b> (J. Hayden, 2005)</p> <p><b>Специфическая программа лечебной физкультуры</b> (J. Hayden, 2005)</p> <p><b>Тракционная терапия</b> (S. Nadler, 2004; A. Harte, 2003)</p>				<p><b>Массаж</b> (D. Cherkin, 2003; A. Furlan, 2005)</p> <p><b>«Школа боли в спине»</b> (M. Heymans, 2005)</p> <p><b>Ношение пояса</b> (M. van Tulder, 2006)</p>
			<p><b>Акупунктура:</b> низкая эффективность (A. Furlan, 2005; E. Manheimer, 2005)</p> <p><b>ЧЭНС</b> (S. Nadler, 2004; M. van Tulder, 2006)</p> <p><b>Кортикостероиды эпидурально</b> (M. van Tulder, 2000)</p>	

□ — рекомендуется ■ — не рекомендуется — недостаточно информации в пользу или против применения метода

Примечание. Здесь и в табл. 4: ЧЭНС — чрескожная электронейростимуляция.

Таблица 4. Методы лечения подострой (4–12 нед) боли в пояснично-крестцовой области

высокий	умеренный	Уровень доказательности	низкий	нет
<p><b>Совет сохранять активность:</b> постепенное увеличение физической активности в сочетании с поведенческой психотерапией снижает длительность нетрудоспособности и риск хронизации (M. van Tulder, 2000; G. Hilde, 2005; K. Hagen, 2005)</p>	<p><b>Мультидисциплинарный подход:</b> эффективен только при интенсивном ведении, включая возвращение к труду с помощью специалиста по реабилитации рабочего места (M. van Tulder, 2004; K. Karjalainen, 2005)</p>	<p><b>Акупунктура</b> (A. Furlan, 2005)</p> <p><b>Мануальная терапия:</b> эффективнее плацебо или имитации терапии; манипуляции эффективнее мобилизации в отношении снижения интенсивности боли; нет преимуществ перед другими эффективными методами лечения (W. Assendelft, 1996; D. Cherkin, 2003; G. Bronford, 2004; M. van Tulder, 2006)</p> <p><b>Массаж:</b> эффективнее, чем отсутствие лечения; эффективность увеличивается при комбинации с лечебной физкультурой и образовательной программой (A. Furlan, 2005)</p>	<p><b>Физиотерапия:</b> согревание, охлаждение, электротерапия, ультразвуковое воздействие (M. van Tulder, 2000)</p> <p><b>ЧЭНС</b> (Philadelphia, 2001)</p> <p><b>Ношение пояса</b> (P. Jellema, 2001; M. van Tulder, 2004)</p> <p><b>Радиочастотная денервация</b> (L. Niemesto, 2003)</p> <p><b>Эпидуральное введение кортикостероидов</b> (M. van Tulder, 2000)</p> <p><b>Блокады триггерных точек в мышцах и связках</b> (M. van Tulder, 2000; P. Nelemans, 2003)</p>	<p><b>Лечебная физкультура:</b> нет преимуществ методов друг перед другом (J. Hauben, 2005)</p> <p><b>Поведенческая психотерапия:</b> уменьшает интенсивность боли и степень инвалидизации больше, чем традиционная терапия (M. van Tulder, 2004)</p> <p><b>НПВП:</b> эффективность в отношении уменьшения интенсивности боли равна таковой парацетамола для всех НПВП (M. van Tulder, 2005)</p> <p><b>Анальгетики:</b> эффективность неопиоидных анальгетиков равна эффективности НПВП; опиоидные анальгетики несколько эффективнее неопиоидных (M. van Tulder, 2004; K. Jackson, 2004; N. Bogduk, 2004)</p>
			<p><b>Постельный режим</b> (K. Hagen, 2005)</p> <p><b>Традиционная терапия</b> (A. Narte, 2003)</p>	

□ — рекомендуется    ■ — не рекомендуется    ■ — недостаточно информации в пользу или против применения метода

бочные эффекты со стороны ЖКТ. Применение ингибиторов протонной помпы (омепразола) или синтетического аналога простагландина E<sub>1</sub> (мизопростола) позволяет значительно снизить риск язвенного поражения ЖКТ. В целом все пациенты, которым планируется назначение НПВП, должны быть оценены с позиции имеющихся факторов риска их токсичности в отношении ЖКТ (табл.1) [33]. В табл. 2 приведены основные рекомендации для профилактики язвенных поражений ЖКТ, связанных с применением НПВП [33].

При скелетно-мышечных болевых синдромах уменьшение количества локусов локального мышечного уплотнения и соответственно потока болевой импульсации может быть достигнуто применением миорелаксантов.

В целом современные клинические рекомендации по ведению пациентов с острыми скелетно-мышечными болевыми синдромами из методов нелекарственной терапии включают информирование пациента о доброкачественной природе и хорошем прогнозе заболевания, а также исключение постельного режима (табл. 3). Мануальная терапия рекомендуется пациентам, не вернувшимся к нормальному уровню повседневной активности. Клиническое рекомендации Королевского колледжа врачей общей практики Великобритании для боли в спине, длящейся от 4 до 6 нед, содержат следующий подход: пациента, не вернувшегося к нормальному уровню повседневной активности через 4 нед после начала эпизода боли в спине, необходимо направить на мануальную терапию, или на занятия лечебной физкультурой, или на иглорефлексотерапию, при этом могут быть учтены предпочтения пациента [38]. Мануальная терапия может включать мобилизацию и массаж, которые могут проводиться любыми специалистами с соответствующей подготовкой, или манипуляции, которые выполняются квалифицированным специалистом — мануальным терапевтом. Занятия ЛФК можно проводить в группе, состоящей не более чем из 10 пациентов, иногда более целесообразен индивидуальный подход. При недостаточной

эффективности перечисленные методы нелекарственной терапии можно чередовать.

Пациентам, у которых не отмечается улучшения состояния в течение 4 нед лечения, необходимы повторный скрининг на маркеры потенциально опасных заболеваний, проявлением которых может являться боль в спине, а также определение признаков психосоциального неблагополучия и коррекция терапии с учетом выявленных нарушений. В отличие от депрессии, преобладающей при хронической боли, тревога по поводу боли чаще отмечается в ее подострой (от 3 до 6 мес) стадии. В случае острой боли у пациента, как правило, имеется обоснованная надежда на регресс боли в ближайшем будущем. При подострой и хронизирующейся боли эмоциональное состояние пациента начинает изменяться. Он беспокоится, «прекратится ли эта боль когда-нибудь», предполагает, что «боль — симптом серьезного заболевания» и что ему, возможно, «никогда не станет лучше». Эти и подобные мысли вызывают состояние тревоги, которая может различаться по выраженности — от легкого волнения до развернутых панических атак. Тревожные расстройства часто усиливают восприятие боли и формируют «порочный круг», когда боль усиливает тревогу, а последняя в свою очередь повышает интенсивность боли. Общими подходами при подострой боли в спине являются необходимость детального анализа психосоциальных факторов риска (исследование уровня кинезиофобии — страха движения), тревожности, депрессии, ожиданий и опасений пациента относительно его возможности возвращения к обычной активности, представлений пациента, в какой степени боль в спине связана с работой и др.) с целью их дальнейшей коррекции: включения пациента в образовательную программу («школа боли в спине»), проведения рациональной и когнитивно-поведенческой психотерапии, назначения антидепрессантов (табл. 4) [42]. Ряд авторов рекомендуют тесное взаимодействие врачей с работодателями с целью возможных изменений условий труда, психологической обстановки на рабочем месте, постепенного «включения» пациента в работу для достижения оптимального уровня трудовой активности [7, 34, 49].

## ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеев В.В., Баринев А.Н., Кукушкин М.Л. и др. Боль. Рук-во для врачей и студентов под ред. Н.Н.Яхно. М.: Мед-Пресс, 2009. — 302 с.
2. Ананьева Л.П., Е.В.Подчуфарова. Современные противоболевые средства в аптеке. — М.: МЦФЭР, 2005. — 157 с.
3. Болезни нервной системы. Рук-во для врачей. Под ред. Н.Н. Яхно. — М.: Медицина, 2005. — Т. 1. — 744 с.
4. Кукушкин М.Л., Хитров Н.К. Общая патология боли. — М.: Медицина, 2004. — 141 с.
5. Лабзин Ю.А. К эпидемиологии нейрогенных болевых синдромов в г. Саратове. — Сб. научн. трудов. — Саратов, 1989. — С. 3—9.
6. Лившиц Л.Я., Лабзин Ю.Я., Усин В.В. и др. Опыт изучения распространенности хронических болевых синдромов. Тезисы Российской научно-практической конференции «Организация медицинской помощи больным с болевыми синдромами». — Новосибирск, 1997. — С.34.
7. Мелкумова К.А. Когнитивно-поведенческая психотерапия при лечении хронической боли // Неврол. нейропсихиатр. психосом. — 2010 — № 1. — С.9—13.
8. Павленко С.С., Денисов В.Н., Фомин Г.И. Организация медицинской помощи больным с хроническими болевыми синдромами. — Новосибирск, 2002. — 221 с.
9. Эрдес Ш.Ф. и др. Неспецифическая боль в нижней части спины. Клинические рекомендации для участковых терапевтов и врачей общей практики. — М.: КомплектСервис, 2008. — 70 с.
10. Эрдес Ш.Ф., Дубинина Т.В., Галушко Е.А. Частота и характер болей в нижней части спины среди амбулаторных больных в г. Москве. Сообщение I // Науч-практич ревматол. — 2006. — № 2. — С.12—20.
11. Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., Давыдов О.С. и др. Результаты Российского эпидемиологического исследования распространенности невропатической боли, ее причин и характеристик в популяции боль-
- ных, обратившихся к врачу-неврологу// Боль. —2008. — № 3. — С.24—32.
12. Assendelft W.J., Morton S.C., Yu E.I. et al. Spinal manipulative therapy for low back pain. A meta-analysis of effectiveness relative to other therapies// Annals of Internal Medicine. — 2003. —Vol.138(11). — P871—81.
13. Bogduk N. Pharmacological alternatives for the alleviation of back pain// Expert Opinion on Pharmacotherapy. — 2004. — Vol.5(10). — P.2091—8.
14. Breivik H., Collett B., Ventafridda V. et al. Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life, and treatment//European Journal of Pain. — 2006. — Vol.10. — P. 287—333.
15. Bronfort G., Haas M., Evans R.L. et al. Efficacy of spinal manipulation and mobilization for low back pain and neck pain: A systematic review and best evidence synthesis//Spine Journal. — 2004. — Vol.4(3). — P.335—56.
16. Cherkin D.C., Sherman K.J., Deyo R.A. et al. A review of the evidence for the effec-

- tiveness, safety, and cost of acupuncture, massage therapy, and spinal manipulation for back pain//Annals of Internal Medicine. — 2003. — Vol.138(11). — P. 898—906.
17. Deyo R., Tsui-Wu Y. Descriptive epidemiology of low-back pain and its related medical care in the United States//Spine. — 1987. — N.12. — P. 264—68.
18. Freynhagen R., Baron R., Gockel U. et al. PainDetect: a new screening questionnaire to detect neuropathic components in patients with back pain//Curr Med Res Opin. — 2006. — Vol.22. — P. 1911—20.
19. Freynhagen R., Rolke R., Baron R., Pseudoradicular and radicular low-back pain—a disease continuum rather than different entities? Answers from quantitative sensory testing//Pain. —2008. — 135(1—2). — P. 65—74.
20. Furlan A.D., Brosseau L., Welch V. et al. Massage for low back pain. Cochrane Database of Systematic Reviews. — 2005(4):CD001929.
21. Furlan A.D., van Tulder M.W., Cherkov D.C. et al. Acupuncture and dry-needling for low back pain. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005;(1):CD001351.
22. Hagen K.B., Hilde G., Jamtvedt G. et al. Bed rest for acute low back pain and sciatica. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005(2):CD001254.
23. Harte A.A., Baxter G.D., Gracey J.H. The efficacy of traction for back pain: a systematic review of randomized controlled trials. Archives of Physical Medicine & Rehabilitation. — 2003;84(10):1542—53.
24. Hayden J.A., van Tulder M.V., Malmivaara A. et al. Exercise therapy for treatment of non-specific low back pain. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005(3):UB2.
25. Heymans M.W., van Tulder M.W., Esmail R et al. Back schools for non-specific low-back pain. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005(4):CD000261.
26. Hilde G., Hagen K.B., Jamtvedt G. et al. Advice to stay active as a single treatment for low back pain and sciatica. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005(2):CD003632.
27. Jackson K.C. Pharmacotherapy in lower back pain//Drugs of Today. — 2004. — Vol.40. — P.765—72.
28. Jellema P., van Tulder M.W., van Poppel M.N.M. et al. Lumbar supports for prevention and treatment of low back pain: A systematic review within the framework of the cochrane back review group//Spine. — 2001. — Vol.26(4). — P. 377—86.
29. Kaki A., El-Yaski A., Youseif E. Identifying neuropathic pain among patients with chronic low back pain: use of the Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and signs pain scale//Reg Anesth Pain Med. — 2005. — V.30. — N.5. — P. 422—28.
30. Karjalainen K., Malmivaara A., van Tulder M. et al. Multidisciplinary biopsychosocial rehabilitation for subacute low back pain among working age adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005(2):CD002193.
31. Kellegren J.H. On the distribution of pain arising from deep somatic structures with charts of segmental pain areas//Clin Sci. — 1939.— Vol.4. —P. 35—46
32. Kinkade S. Evaluation and Treatment of Acute Low Back Pain//American Family Physician. — 2007. — Vol.75. — N.8. — P. 1181—8
33. Lanza F., Chan F., Quigley E Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications//Am J Gastroenterol. 2009. — 104. — P. 728 — 38
34. Main C.J., Nicholas M.K., Watson P.J. Back pain / Pain 2008 an updated review Ed. J.Castro-Lopes, S. Raja, M.Schmelz. — IASP Press, 2008. — 395—407.
35. Manheimer E., White A., Berman B. et al. Meta-analysis: Acupuncture for low back pain //Annals of Internal Medicine. — 2005. — Vol.142(8). —P: 651—63.
36. Mense S., Hoheisel U. Mechanisms of central nervous hyperexcitability due to activation of muscle nociceptors. Fundamentals of musculoskeletal pain ed. by Graven-Nielsen T., Arendt-Nielsen L., Mense S. IASP Press. — Seattle, 2008. — P.61—73.
37. Nadler S.F. Nonpharmacologic management of pain // Journal of the American Osteopathic Association. — 2004. — Vol.104. — S6—12.
38. National Institute for Health and Clinical Excellence guideline 88: Low back pain. Early management of persistent non-specific low back pain — 2009 — [www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk)
39. Nelemans P.J., DeBie R.A., DeVet H.C.W. et al. Injection therapy for subacute and chronic benign low back pain//Spine. — 2001. — Vol.26(5). — P. 501—15
40. Niemisto L., Kalso E., Malmivaara A. et al. Radiofrequency denervation for neck and back pain. A systematic review. Of randomized controlled trials. Cochrane Database of Systematic Reviews 2003(1):CD004058.
41. O'Neill S., Manniche C., Graven-Nielsen T. et al. Generalized deep-tissue hyperalgesia in patients with chronic low-back pain//Eur J Pain. — 2007. — Vol.11(4). — P. 415—20.
42. Philadelphia Panel evidence-based clinical practice guidelines on selected rehabilitation interventions for low back pain//Physical Therapy. — 2001 81(10):1641—74.
43. Rossignol M., Arseneault B., Dione C. et al. Clinic in low back pain in interdisciplinary practice (CLIP) guidelines. — 2007. — Direction de sante publique, Agence de la sante et des services sociaux de Montreal., Montreal — 41 P.
44. Schmidt C., Raspe H., Pflugsten M. et al. Back pain in the German adult population//Spine. — 2007. — Vol.37 — № 18. — P. 2005—11.
45. Schnitzer T.J., Ferraro A., Hunsche E. et al. A comprehensive review of clinical trials on the efficacy and safety of drugs for the treatment of low back pain// J. Pain Symptom Manage. — 2004. — Vol.28. — P. 72—95.
46. Scott D., Jull G., Sterling M. Widespread sensory hypersensitivity is a feature of chronic whiplash-associated disorder but not chronic idiopathic neck pain//Clin J Pain. — 2005. — 21(2):175—81.
47. The Paths of Pain: 1975—2005. — Ed. H.Merskey, J.Loesser, R.Dubner. — IASP press, 2005. — 549 P.
48. Travell J.G., Simons D.G. Myofascial Pain and Dysfunction: The Trigger Point Manual. — Vol.2 The lower extremities. Lippincott Williams & Wilkins. 1992. — 628P.
49. Van Tulder M., Becker A., Bekkering T. et al. European guidelines for the management of acute nonspecific low back pain in primary care//Eur. Spine J. — 2006. — Vol.15. — suppl. 2. — S.169—91.
50. Van Tulder M.W., Scholten R.J., Koes B.W. et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for low back pain. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2005(2):CD000396.
51. Van Tulder M.W., Touray T., Furlan A.D. et al. Muscle relaxants for non-specific low back pain. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005(2):CD004252.
52. Vane J.R. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs//Nat New Biol. —1971. — Vol.231(25). —P. 232—5.
53. Waddell G. Illness behavior. — The back pain revolution eds. by G.Waddell. — 2nd ed. — Edinburgh: Elsevier, 2004. — P. 221—39
54. Wall P., Melzack R. Textbook of Pain, 4th ed. — 1999. — Churchill Livingstone. — 1143—53.

# КАЛЬЦИТОНИН-ГЕН-РОДСТВЕННЫЙ ПЕПТИД В ПАТОГЕНЕЗЕ ПЕРВИЧНЫХ ГОЛОВНЫХ БОЛЕЙ

К.В. Скоробогатых, Г.Р. Табеева

Отдел неврологии и клинической нейрофизиологии ММА им. И.М. Сеченова

*Несмотря на успехи в изучении первичных головных болей, достигнутые в последние 20 лет, в понимании патофизиологических процессов, лежащих в их основе, многое остается не известным. Разработка агонистов серотониновых рецепторов в начале 90-х годов прошлого века не только открыла новую эру в лечении мигрени, но и стимулировала исследования, направленные на изучение нейрохимических процессов, составляющих основу патофизиологии первичных цефалгий. Результатом этих исследований может стать внедрение в клиническую практику принципиально новых противомигренозных средств, которые впервые с момента открытия триптанов позволят осуществить качественно новый шаг в лечении мигрени. С этой точки зрения наиболее перспективными являются препараты, обладающие способностью блокады кальцитонин-ген-родственного пептида.*

**Ключевые слова:** мигрень, головная боль напряжения, кальцитонин-ген-родственный пептид.

**Контакты:** Кирилл Владимирович Скоробогатых [post.kirill@gmail.com](mailto:post.kirill@gmail.com)

*Calcitonin-gene-related peptide in pathogenesis of primary headaches*

*K.V. Skorobogatyh, G.R. Tabeeva*

*Department of neurology and clinical neurophysiology of MMA n.a. I.M. Setchenov*

*In spite of success in research of primary headaches that arrived in the last twenty years many things in understanding of underlying pathophysiological mechanisms stay unknown. In the beginning of 90-years of last century development of serotonin receptor agonists not only brought a new age in treatment of migraine but stimulated investigations oriented to research of neurochemical processes that form the mainstay of pathophysiology of primary headaches. As a result of this investigations fundamentally new antimigrainous drugs may be implement in clinical practice. This new antimigrainous drugs will allow to execute qualitatively new step in migraine treatment. On this point, medications that have a property of blockade of calcitonin-gene-related peptide are the most perspective medicines.*

**Key words:** migraine, tension-type headache, calcitonin-gene-related peptide.

**Contact:** Skorobogatyh [post.kirill@gmail.com](mailto:post.kirill@gmail.com)

В 1910 г. А.Н. Вгусе впервые показал, что аппликация горчичного масла на конъюнктиву млекопитающих приводит к воспалению, которое подавляется перерезкой чувствительного нерва, иннервирующего область воспаления (цит. по [56]). Ряд подобных исследований позволил сформировать концепцию нейрогенного воспаления, заключающегося в вазодилатации и повышенной сосудистой проницаемости, которые возникают как следствие выделения нейропептидов из чувствительных нервов (А-дельта- и С-волокон). Предположение о возможном участии нейрогенного воспаления в патогенезе мигрени впервые было выдвинуто в 1974 г. D.J. Dallesio, который считал, что приступы головной боли (ГБ) у пациентов с мигренью являются следствием вазодилатации, ассоциированной с локальной асептической воспалительной реакцией (цит. по [56]). В 1984 г. данное предположение получило дальнейшее развитие благодаря работам М.А. Moskowitz, который связал эти изменения с выделением субстанции Р и других нейропептидов из периваскулярных окончаний тройничного нерва; выделение этих веществ увеличивало проницаемость сосудистой стенки и приводило к вазодилатации [51].

Как известно, оболочки головного мозга, особенно твердая мозговая оболочка, оболочечные артерии и вены являются источниками ноцицептивной афферентации, которая осуществляется посредством волокон офтальмической ветви тройничного нерва. Ноцицептивные импульсы с периферии поступают в нейроны ганглия тройничного нерва, аксоны которого в свою очередь достигают каудального ядра тройничного нерва. Нейроны этого ядра, распространяющиеся до уровня С<sub>2</sub>-сегментов спинного мозга, образуют связи с нейронами шей-

ных сегментов спинного мозга, формируя тригемино-цервикальную систему [31].

В настоящее время известно, что процесс нейрогенного воспаления состоит из двух независимых друг друга физиологических процессов: экстравазации белков плазмы крови и вазодилатации. В первом из этих процессов участвуют субстанция Р, нейрокинин А, эндотелин-3, выброс которых приводит к активации тахикининовых рецепторов Tac1r эндотелиальных клеток, вследствие чего промежутки между эндотелиальными клетками увеличиваются, приводя к экстравазации плазмы [48, 49]. Другой компонент нейрогенного воспаления — вазодилатация — в основном является следствием влияния кальцитонин-ген-родственного пептида (КГРП), который действует непосредственно на сосудистые гладкомышечные клетки. Следует заметить, что вазодилатация может возникать и под воздействием субстанции Р, однако в этом случае непосредственно на гладкомышечные клетки действует оксид азота (NO), который активно синтезируется в эндотелиальных клетках под воздействием субстанции Р [57].

КГРП является нейропептидом, состоящим из 37 аминокислот, и относится к семейству белков, которое включает также кальцитонин, аденомедуллин и амилин. КГРП широко представлен в нервной системе — гистохимические исследования церебральных периваскулярных нервных окончаний и клеток тройничного ганглия показали, что больше половины нейронов содержат КГРП [13, 68]. КГРП присутствует как в центральной, так и в периферической нервной системе. Известно две формы КГРП: α-КГРП преимущественно содержится в А-δ- и С-волоконках тройнично-

го нерва и нейронов спинальных ганглиев, а  $\beta$ -изоформа этого пептида — преимущественно в нервных сплетениях кишечника. В центральной нервной системе (ЦНС) КГРП представлен весьма широко: гистохимические исследования позволили обнаружить его наличие не только в стволе головного мозга, но и в полосатом теле, миндалинном теле, холмиках крыши среднего мозга и в мозжечке [18].

Накопленные к настоящему моменту данные свидетельствуют о том, что рецепторы КГРП располагаются в отделах ЦНС, имеющих непосредственное отношение к патогенезу мигрени, — в сосудах оболочек головного мозга [15, 54, 59], в тригемино-цервикальном комплексе [65] и в ганглии тройничного нерва [71]. Рецептор КГРП состоит из трех функциональных субъединиц — рецептора, подобного кальцитониновому рецептору (calcitonin receptor-like receptor — CLR), белка, модифицирующего активность рецептора (receptor activity-modifying protein — RAMP1), и белка-компонента рецептора (receptor component protein — RCP) [23, 37, 50].

На сегодняшний день не вызывает сомнений тот факт, что КГРП участвует в патогенезе мигрени. В ряде исследований было показано достоверное увеличение концентрации КГРП в крови яремной вены у пациентов во время приступов мигрени, при этом концентрация других нейропептидов — вазоактивного интестинального пептида (ВИП), нейропептида Y и субстанции P — была в пределах нормы [26]. В исследовании P. Sarchielli и соавт. было показано, что концентрация КГРП в крови, взятой из наружной яремной вены, во время спонтанного приступа мигрени достоверно выше, чем у здоровых испытуемых [63]. G. Juhasz и соавт. исследовали уровни КГРП у 15 пациентов с мигренью без ауры за 60 мин до сублингвального приема 0,5 мг нитроглицерина, непосредственно после приема, а также через 60 и 120 мин после начала мигренозной атаки. Было доказано, что концентрация КГРП в периферической крови увеличивается во время атаки мигрени, индуцированной приемом нитроглицерина, а после прекращения приступа возвращается к нормальным значениям. Следует отметить сильную положительную корреляционную связь между концентрацией КГРП и интенсивностью головной боли [43]. В другом исследовании этих же авторов было показано, что концентрация КГРП в периферической крови у пациентов во время приступа мигрени, вызванного приемом нитроглицерина, уменьшается после приема суматриптана; у пациентов, не ответивших на прием суматриптана, концентрация КГРП не изменилась, оставаясь повышенной [44]. Также следует отметить, что введение 40 мкг человеческого  $\alpha$ -КГРП пациентам с мигренью без ауры вызывает приступ мигрени, что было доказано в двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании; по мнению авторов, этот факт доказывает, что выделение КГРП является не следствием мигренозной атаки, а причиной ее возникновения [47]. Установленная связь между выбросом КГРП и приступом ГБ у пациентов с мигренью привела к исследованиям, направленным на поиск и разработку специфических антагонистов КГРП рецепторов [17, 30]. В настоящее время среди препаратов, относящихся к данному классу и прошедших несколько фаз клинических испытаний, можно отметить олцегепант (BIVN4096BS) и телкагепант (МК-0974).

Олцегепант обладает высокой аффинностью к рецепторам КГРП, даже большей, чем эндогенный лиганд [61]. Данный препарат показал высокую эффективность, бло-

кируя КГРП-индуцированную вазодилатацию в опытах с изолированными височной, средней менингеальной и внутримозговыми человеческими артериями [15, 35]. В экспериментах на приматах было показано, что олцегепант обладает дозозависимым ингибирующим действием на вазодилатацию, вызванную электрической стимуляцией ганглия тройничного нерва [12].

Одним из больших преимуществ блокаторов КГРП-рецепторов, выгодно отличающих их от других противомигренозных препаратов, является их относительно небольшой вазоконстрикторный эффект. Рецепторы КГРП имеются в сердце, печени, селезенке, кишечнике, органах мочеполовой системы, скелетных мышцах и коже [62, 70]. Однако в исследованиях на добровольцах было показано, что олцегепант в дозах до 10 мг не вызывает клинически значимых изменений таких показателей, как артериальное давление, ЧСС, не меняет показатели ЭКГ и кровотока в сосудах предплечья [42]. Также не было показано значимого взаимодействия олцегепанта с КГРП-рецепторами артерий кишечника и коронарных артерий [14, 15]. В исследованиях на 7 здоровых добровольцах, принимающих олцегепант, не было отмечено его влияния на церебральный кровоток, в том числе на скорость кровотока в средней мозговой артерии [60].

В настоящий момент имеются данные, свидетельствующие, что уровни действия олцегепанта как антагониста КГРП-рецепторов могут быть различны. Было показано, что данный препарат может подавлять дилатацию артерий твердой мозговой оболочки [34] и гипотензию [58], индуцированные КГРП, а также ингибировать увеличение кровотока в лицевой области, вызванного стимуляцией тройничного ганглия [12]. С другой стороны, имеются данные о незначительном влиянии олцегепанта на изменение тонуса церебральных артерий и локального мозгового кровотока [58]. Полученные данные свидетельствуют о том, что олцегепант плохо проникает через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), но эффективно препятствует вазодилатации сосудов, которые его лишены [16]. Несмотря на это, исследования показывают эффективность олцегепанта в дозе 2,5 мг для купирования приступа мигрени [53]. Доля пациентов, принимающих олцегепант и ответивших на лечение (уменьшение интенсивности ГБ с высокой и средней до умеренных значений или полного отсутствия ГБ), составила 60%, в отличие от группы пациентов, принимавших плацебо, где этот показатель составил 20% [53]. Также было показано, что эффективность купирования мигренозной атаки с помощью внутривенного введения олцегепанта сопоставима по эффективности с пероральным приемом суматриптана [22].

Несмотря на множество достоинств, у олцегепанта есть один несомненный недостаток, связанный с его химическим строением, — его гидрофильность, вследствие чего он плохо проникает через ГЭБ и не подходит для приема внутрь. Учитывая, что форма для приема внутрь является, несомненно, более удобной для применения, недавно был разработан новый антагонист рецепторов КГРП — телкагепант (МК-0974). В исследовании, сравнивавшем эффективность ингибирования различными антагонистами КГРП-рецепторов локального увеличения кожного кровотока, было показано, что телкагепант был значительно (в 3,5 раза) эффективнее [55]. Недавно было проведено рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование эффективности и безопасности телкагепанта, включавшее 330 пациентов, страдающих мигренью (с аурой и без). Эффективность препарата в дозах 300, 400 и 600 мг была достовер-

но выше, чем у плацебо. Телкагепант хорошо переносился пациентами, среди побочных эффектов были отмечены сухость во рту (6%), повышенная утомляемость (4%), незначительная тошнота (5%), головокружение (5%), сонливость (5%) [3]; частота встречаемости нежелательных реакций была сопоставимой с группой пациентов, принимавших плацебо; также не было отмечено увеличения частоты побочных эффектов при увеличении дозы телкагепанта [40]. Недавно было завершено еще одно исследование, которое также показало эффективность телкагепанта в дозах 150 и 300 мг для купирования приступов ГБ у пациентов с мигренью [10].

Следует отметить, что были попытки создания препаратов, способных ингибировать другой компонент нейrogenного воспаления — экстравазацию белков плазмы крови. Был создан ряд субстанций со свойствами антагонистов Tacr1-рецепторов (LY-303870, GR-205171, L-758,298, FK-888, RPR-100893) и антагонистов EDNRB-рецепторов (Bosentan), однако после проведения клинических исследований данные препараты были признаны неэффективными для купирования приступов и профилактики мигрени [9, 11, 24, 33, 52].

Уровень КГРП у пациентов с хронической мигренью оценивался лишь в одном исследовании. P. Sarchielli и соавт. была предпринята попытка изучить состояние эндоканнабиноидной антиноцицептивной системы у пациентов с хронической мигренью и абзусными ГБ [64]. Исследовалось содержание анандамида, 2-фенилэтиламина, 2-арахидонглицерола, а также КГРП и NO в спинномозговой жидкости. Было показано, что у пациентов с хронической мигренью и абзусными ГБ отмечались достоверное снижение уровня анандамида и достоверное увеличение концентрации КГРП и оксида азота по сравнению с контрольной группой и что существует сильная корреляционная связь между снижением уровня анандамида и повышением уровня КГРП и NO. Авторами было сделано предположение, что недостаток анандамида у пациентов с хроническими ГБ участвует в поддержании центральной сенситизации, важную роль в возникновении которой играет выделение КГРП [64].

В нескольких исследованиях было доказано участие КГРП в патогенезе кластерной головной боли [20, 27]. Во время спонтанной атаки кластерной головной боли концентрация КГРП в крови, взятой из наружной яремной вены, была достоверно выше, чем у испытуемых контрольной группы. Также было показано, что подкожное введение 6 мг суматриптана или ингаляция кислородом приводили к нормализации уровня КГРП, в то время как прием агониста опиоидных рецепторов (петидина) не влиял на данный показатель [27]. В двух других исследованиях оценивался уровень КГРП после приема нитроглицерина, являющегося триггером атаки у пациентов с кластерной ГБ [20, 21]. Было отмечено что собственно прием нитроглицерина не вызывает изменений концентрации КГРП; также не отмечалось увеличения концентрации этого нейропептида в момент начала приступа, однако уже через час концентрация КГРП в крови, взятой из наружной яремной вены, удваивалась [21]. В обоих исследованиях было отмечено, что уровень КГРП возвращался к нормальным значениям после прекращения атаки [20, 21]. Также есть сообщения об увеличении концентрации КГРП в крови у пациентов с хронической пароксизмальной гемикранией во время приступа [28].

Высказываются предположения о возможном участии КГРП в патогенезе головных болей напряжения (ГБН) [5—7].

R. Gupta и соавт. оценивали уровень КГРП в периферической крови в межприступном периоде у пациентов с мигренью (50 человек) и ГБН (50 человек) [36]. Различий в концентрации КГРП между группами получено не было. Также не было отмечено разницы в концентрации между пациентами с эпизодическим и хроническим вариантами ГБН. Следует отметить, что различий в концентрации КГРП не было отмечено и у пациентов с эпизодической и хронической мигренью в межприступном периоде [36].

В исследовании M. Ashina и соавт. [66] изучалась концентрация КГРП у пациентов с хроническими ГБН (ХГБН) в момент возникновения у них приступа цефалгии, индуцированного приемом нитроглицерина. Авторами была сделана попытка установить возможную ассоциацию между повышением уровня NO и концентрацией КГРП у пациентов с ХГБН, однако различий в концентрации этого нейропептида между пациентами и контрольной группой получено не было, что позволило авторам сделать вывод, что нитроглицерин-индуцированные головные боли не связаны с выбросом КГРП у этих пациентов [6].

В 2000 г. M. Ashina и соавт. провели исследование, в котором изучали содержание КГРП у пациентов с ХГБН [55]. Было обследовано 30 пациентов, забор крови проводился из кубитальной и наружной яремной вен. Была выявлена тенденция, не достигавшая степени достоверности ( $p=0,06$ ), к более высокому содержанию КГРП в периферической крови у пациентов с ХГБН в межприступном периоде по сравнению со здоровыми испытуемыми. Не было различий в концентрации КГРП у пациентов во время и вне приступа независимо от места забора крови. В межприступном периоде концентрация КГРП в образцах, взятых из наружной яремной вены, была достоверно выше, чем в периферической крови; во время приступа головной боли такой разницы отмечено не было. При анализе клинической картины было выявлено, что в межприступном периоде концентрация КГРП у пациентов с пульсирующими головными болями была достоверно выше, чем в контрольной группе; у пациентов с головными болями давящего характера данный показатель был в пределах нормы [5].

Неоднозначность данных о концентрации КГРП у пациентов с ХГБН может свидетельствовать о гетерогенности пациентов с данным диагнозом. В современной литературе высказываются предположения о недостаточной специфичности критериев ХГБН в последней версии Международной классификации головных болей 2-го пересмотра [38]. В исследовании, проведенном F. Vono и соавт. [8] с использованием МР-венографии головного мозга, было выявлено наличие изменений поперечных синусов на МР-венограммах у пациентов с ХГБН, заключающееся в отсутствии сигнала от одного или нескольких синусов. Авторами был сделан вывод о том, что двусторонний стеноз поперечных синусов в этих случаях может ассоциироваться с наличием идиопатической внутричерепной гипертензии. В недавно проведенных исследованиях [1, 2] было показано, что более 40% пациентов с головной болью, полностью соответствующей критериям ХГБН, имеют патологию в интракраниальной венозной системе в виде нарушения кровенаполнения синусов твердой мозговой оболочки, что может быть следствием выраженной гипоплазии синуса или его тромбоза. Пациенты с указанными изменениями в интракраниальной венозной системе имели ряд клинических маркеров, отличающих их от пациентов без изменений при МР-венографии: ночной и утренний хара-



ктер ГБ, усиление ее при физической нагрузке, кашле, чиханье, распирающий характер боли. Это сопровождается явной дистензией поперечных и сигмовидных синусов и яремных вен с одной стороны, что также было подтверждено при дуплексном сканировании вен шеи. Возможно, повышение венозного давления в интракраниальной венозной системе, и в системе синусов твердой мозговой оболочки в частности, в ряде случаев может быть компонентом патогенеза ХГБН за счет избыточной ноцицептивной афферентации, приводящей к нейропластическим изменениям в ядре тройничного нерва (по аналогии с участием напряжения перикраниальных мышц в возникновении феномена центральной сенситизации).

Эти выводы могут проистекать из того факта, что на сегодняшний день наиболее распространенной моделью для исследования мигрени является электрическая стимуляция верхнего сагиттального синуса у кошек или крыс [19, 29, 40]. Результатом подобной стимуляции являются активация ядра тройничного нерва и выделение из его периваскулярных окончаний КГРП и других нейропептидов, что приводит к вазодилатации и экстравазации плазмы. Выбор верхнего сагиттального синуса в качестве структуры, стимуляция которой приводит к выраженной активации тройничного нерва, не случаен. Система тройничного нерва обеспечивает сенсорную иннервацию супратенториальной твердой мозговой оболочки, венозных синусов и менингеальных артерий в основном через офтальмическую ветвь тройничного нерва. При этом болевую афферентацию от венозных структур обеспечивает первая ветвь офтальмического нерва —

тенториальный нерв [46]. В исследовании А.М. Strassman и соавт. были исследованы траектории хода аксонов тройничного нерва в твердой мозговой оболочке; для определения этих характеристик среди прочих методик использовалось иммуногистохимическое исследование КГРП. Было выявлено наличие плотного сплетения сенсорных окончаний, содержащих КГРП, располагающегося по краям поперечного и верхнего сигмовидного синусов [67]. Таким образом, можно предполагать, что у части пациентов с клиническими признаками ХГБН, имеющих патологию в интракраниальной венозной системе, раздражение стенок венозных синусов приводит к повышению концентрации КГРП.

На сегодняшний день не остается сомнений, что необходимым условием возникновения ряда первичных и вторичных ГБ является активация тригемино-вазкулярной и тригемино-цервикальной систем, что может приводить, в том числе, и к возникновению в сосудах оболочек головного мозга нейрогенного воспаления, в реализации которого ключевая роль принадлежит КГРП. Исследования участия КГРП в патогенезе мигрени, кластерной головной боли привели к созданию принципиально новых лекарственных препаратов — антагонистов КГРП-рецепторов, которые имеют ряд преимуществ по сравнению с эрготаминовыми препаратами и триптанами. Однако, несмотря на все проведенные исследования, в настоящее время нет однозначного мнения относительно участия КГРП в патогенезе других цефалгий, в частности хронической головной боли напряжения, и данный вопрос подлежит дальнейшему изучению.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Алексеев В.В. Хронические головные боли. Клиника, диагностика, патогенез: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2006.
2. Скоробогатых К.В. Состояние интракраниальной венозной системы у пациентов с хроническими головными болями напряжения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2009.
3. Табеева Г.Р., Азимова Ю.Э. Прспективы лечения мигрени//Боль. — 2009.—Т.2(23).—С.2—10.
4. Ashina M., Bendtsen L., Jensen R. et al. Possible mechanisms of glyceryl-trinitrate-induced immediate headache in patients with chronic tension-type headache//Cephalalgia. — 2000.—Vol.20.—P.919—924.
5. Ashina M., Bendtsen L., Jensen R. et al. Plasma levels of calcitonin gene-related peptide in chronic tension-type headache//Neurology. — 2000.—Vol.55.—P.1335—1340.
6. Ashina M., Bendtsen L., Jensen R. et al. Calcitonin gene-related peptide levels during nitric oxide-induced headache in patients with chronic tension-type headache//Eur. J. Neurol. — 2001.—Mar;Vol.8(2).—P.173—8.
7. Ashina M. Calcitonin gene-related peptide in tension-type headache//Sci. World J. — 2002.—Vol.2.—P.1527—1531.
8. Bono F. et al. Bilateral transverse sinus stenosis and idiopathic intracranial hypertension without papilledema in chronic tension-type headache//J. Neurol. — 2008.—Vol.255.—P.807—812.
9. Connor H.E., Bertin L., Gillies S. et al. Clinical evaluation of a novel, potent, CNS penetrating NK1 receptor antagonist in the acute treatment of migraine//Cephalalgia. — 1998.—Vol.18.—P.392.
10. Connor K.M. et al. Randomized, controlled trial of telcagepant for the acute treatment of migraine//Neurology. — 2009.—Sep.22.Vol.73(12).—P.970—977.
11. Diener H.C. RPR100893, a substance-P antagonist, is not effective in the treatment of migraine attacks//Cephalalgia. — 2003.—Vol.23.—P.183—185.
12. Doods H., Hallermayer G., Wu D. et al. Pharmacological profile of BIBN4096BS, the first selective small molecule CGRP antagonist//Br. J. Pharmacol. — 2000.—Vol.129(3).—P.420—423.
13. Edvinsson L., Ekman R., Jansen I. et al. Calcitonin gene-related peptide and cerebral blood vessels: distribution and vasomotor effects//J. Cereb. Blood Flow. Metab. — 1987.—Vol.7(6).—P.720—728.
14. Edvinsson L. Calcitonin gene-related peptide (CGRP) in cerebrovascular disease//Sci. World J. — 2002.—Vol.2.—P.1484—1490.
15. Edvinsson L., Alm R., Shaw D. et al. Effect of the CGRP receptor antagonist BIBN4096BS in human cerebral, coronary and omental arteries and in SK-N-MC cells//Eur. J. Pharmacol. — 2002.—Vol.434(1—2).—P.49—53.
16. Edvinsson L. Blockade of CGRP receptors in the intracranial vasculature: a new target in the treatment of headache//Cephalalgia. — 2004.—Vol.24(8).—P.611—622.
17. Edvinsson L., Uddman R. Neurobiology in primary headaches//Brain Res. Rev. — 2005.—Vol.48(3).—P.438—456.
18. Edvinsson L. CGRP blockers in migraine therapy: where do they act?// Br. J. Pharmacol. — 2008.—Dec;Vol.155(7).—P.967—996(Epub. 2008 Sep 8).
19. Eltorp C.T., Jansen-Olesen I., Hansen A.J. Release of calcitonin gene-related peptide (CGRP) from guinea pig dura mater in vitro is inhibited by sumatriptan but unaffected by nitric oxide//Cephalalgia. — 2000.—Nov;Vol.20(9).—P.838—44.
20. Fanciullacci M., Alessandri M., Figini M. et al. Increase in plasma calcitonin gene-related peptide from the extracerebral circulation during nitro-glycerin-induced cluster headache attack//Pain. — 1995.—Vol.60.—P.119—123.
21. Fanciullacci M., Alessandri M., Sicuteri R., Marabini S. Responsiveness of the trigemino-vascular system to nitroglycerin in cluster headache patients//Brain. — 1997.—Vol.120.—P.283—288.
22. Ferrari M.D., Roon K.I., Lipton R.B. et al. Oral triptans (serotonin 5-HT<sub>1B/1D</sub> agonists) in acute migraine treatment: ameta-analysis of 53 trials//Lancet. — 2001.—Vol.358(9294).—P.1668—1675.
23. Foord S.M., Marshall F.H. RAMPs: accessory proteins for seven transmembrane domain receptors//Trends Pharmacol. Sci. — 1999.—Vol.20(5).—P.184—187.
24. Fujisawa Co. Fujisawa discontinues development of FK 888, a neurokinin antagonist. <http://www.fujisawa.co.jp/english/ir/release/e000929.shtml> (2000).
25. Goadsby P.J., Edvinsson L., Ekman R. Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache//Ann. Neurol. — 1990.—Vol.28(2).—P.183—187.
26. Goadsby P.J., Edvinsson L. The trigemino-vascular system and migraine: studies characterizing cerebrovascular and neuropeptide changes seen in humans and cats//Ann. Neurol. — 1993.—Vol.33(1).—P.48—56.
27. Goadsby P.J., Edvinsson L. Human in vivo

- evidence for trigeminovascular activation in cluster headache. Neuropeptide changes and effects of acute attack therapies//Brain. — 1994.—Vol.117.—P.427—434.
28. Goadsby P.J., Edvinsson L. Neuropeptide changes in a case of chronic paroxysmal hemi-crania—evidence for trigemino-parasympathetic activation//Cephalalgia. — 1996.—Oct;Vol.16(6).—P.448—50.
29. Goadsby P.J., Hoskin K.L., Storer R.J. et al. Adenosine A1 receptor agonists inhibit trigeminovascular nociceptive transmission//Brain. — 2002.—Jun;Vol.125(Pt 6).—P.1392—401.
30. Goadsby P.J. Calcitonin gene-related peptide antagonists as treatments of migraine and other primary headaches//Drugs. — 2005.—Vol.65(18).—P.2557—2567.
31. Goadsby P.J. Recent advances in understanding migraine mechanisms, molecules and therapeutics//Trends Mol. Med. — 2007.—Vol.13(1).—P.39—44.
32. Goldstein D.J., Offen W.W., Klein E.G. et al. Lanepitant, an NK-1 antagonist, in migraine prevention//Cephalalgia. — 2001.—Vol.21.—P.102—106.
33. Goldstein D.J., Wang O., Saper J.R. et al. Ineffectiveness of neurokinin-1 antagonist in acute migraine: a crossover study//Cephalalgia. — 1997.—Vol.17.—P.785—790.
34. Gupta S., Akerman S., van den Maagdenberg A.M. et al. Intravital microscopy on a closed cranial window in mice: a model to study trigeminovascular mechanisms involved in migraine//Cephalalgia. — 2006.—Vol.26(11).—P.1294—1303.
35. Gupta S., Mehrotra S., Avezaat C.J. et al. Characterisation of CGRP receptors in the human isolated middle meningeal artery//Life Sci. — 2006.—Vol.79(3).—P.265—271.
36. Gupta R., Ahmed T., Banerjee B., Bhatia M. Plasma calcitonin gene-related peptide concentration is comparable to control group among migraineurs and tension type headache subjects during interictal period//J. Headache Pain. — 2009.—Vol.10.—P.161—166.
37. Hay D.L., Poyner D.R., Sexton P.M. GPCR modulation by RAMPs//Pharmacol. Ther. — 2006.—Vol.109(1—2).—P.173—197.
38. Headache Classification Subcommittee, International Headache Society. The international classification of headache disorders, 2nd edition//Cephalalgia. — 2004.—Vol.24.9(Suppl.1).—P.160.
39. Ho T.W., Mannix L.K., Fan X. et al. Randomized controlled trial of an oral CGRP antagonist, MK-0974, in acute treatment of migraine//Neurology. — 2008.—Vol.70.—P.1304—1312.
40. Hoffmann J., Neeb L., Israel H. et al. Intracisternal injection of inflammatory soup activates the trigeminal nerve system//Cephalalgia. — 2009.—Nov;Vol.29(11).P.1212—1217.
41. Holland P.R., Akerman S., Goadsby P.J. Orexin 1 receptor activation attenuates neurogenic dural vasodilation in an animal model of trigeminovascular nociception//J. Pharmacol. Exp. Ther. — 2005.—Dec;Vol.315(3).—P.1380—1385.
42. Iovino M., Feifel U., Yong C.L. et al. Safety, tolerability and pharmacokinetics of BIBN 4096 BS, the first selective small molecule calcitonin gene-related peptide receptor antagonist, following single intravenous administration in healthy volunteers//Cephalalgia. — 2004.—Vol.24(8).—P.645—656.
43. Juhasz G., Zsombok T., Modos E.A. et al. NO-induced migraine attack: strong increase in plasma calcitonin gene-related peptide (CGRP) concentration and negative correlation with platelet serotonin release//Pain. — 2003.—Vol.106.—P.461—470.
44. Juhasz G., Zsombok T., Jakab B. et al. Sumatriptan causes parallel decrease in plasma calcitonin gene-related peptide (CGRP) concentration and migraine headache during nitroglycerin induced migraine attack//Cephalalgia. — 2005.—Vol.25.—P.179—183.
45. Knight Y.E., Edvinsson L., Goadsby P.J. 4991W93 inhibits release of calcitonin gene-related peptide in the cat but only at doses with 5HT(1B/1D) receptor agonist activity//Neuropharmacology. — 2001.—Mar;Vol.40(4).—P.520—525.
46. Larrier D., Lee A. Anatomy of headache and facial pain//Otolaryngol. Clin. N. Am. — 2003.—Vol.36.—P.1041—1053.
47. Lassen L.H., Haderslev P.A., Jacobsen V.B. et al. CGRP may play a causative role in migraine//Cephalalgia. — 2002.—Vol.22.—P.54—61.
48. McDonald D.M., Bowden J.J., Baluk P., Bunnett N.W. Neurogenic inflammation. A model for studying efferent actions of sensory nerves//Adv. Exp. Med. Biol. — 1996.—Vol.410.—P.453—462.
49. McDonald D.M., Thurston G., Baluk P. Endothelial gaps as sites for plasma leakage in inflammation//Microcirculation. — 1999.—Vol.1.—P.7—22.
50. McLatchie L.M., Fraser N.J., Main M.J. et al. RAMPs regulate the transport and ligand specificity of the calcitonin-receptor-like receptor//Nature. — 1998.—Vol.393(6683).—P.333—339.
51. Moskowitz M.A. The neurobiology of vascular head pain//Ann. Neurol. — 1984.—Vol.2.—P.157—168.
52. Norman B., Panebianco D., Block G.A. A placebo-controlled, in-clinic study to explore the preliminary safety and efficacy of intravenous L-758,298 (a prodrug of the NK1 receptor antagonist L-754,030) in the acute treatment of migraine//Cephalalgia. — 1998.—Vol.18.—P.407.
53. Olesen J., Diener H.C., Husstedt I.W. et al. Calcitonin gene related peptide receptor antagonist BIBN 4096 BS for the acute treatment of migraine//N. Engl. J. Med. — 2004.—Vol.350(11).—P.1104—1110.
54. Oliver K.R., Wainwright A., Edvinsson L. et al. Immunohistochemical localization of calcitonin receptor-like receptor and receptor activity-modifying proteins in the human cerebral vasculature//J. Cereb. Blood. Flow. Metab. — 2002.—Vol.22(5).—P.620—629.
55. Paone D.V., Shaw A.W., Nguyen D.N. et al. Potent, orally bioavailable calcitonin gene-related peptide receptor antagonists for the treatment of migraine: discovery of N-[(3R,6S)-6-(2,3-Difluorophenyl)-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroethyl)azepan-3-yl]-4-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)piperidine-1-carboxamide (MK-0974)//J. Med. Chem. — 2007.—Vol.50(23).—P.5564—5567.
56. Peroutka S.J. Neurogenic inflammation and migraine: implications for the therapeutics//Mol. Interv. — 2005.—Oct;Vol.5(5).—P.304—311.
57. Pettersson J., Zygmunt P.M., Brandt L. Hogestatt E.D. Substance P-induced relaxation and hyperpolarization in human cerebral arteries//Br. J. Pharmacol. — 1995.—Vol.115.—P.889—894.
58. Petersen K.A., Birk S., Doods H. et al. Inhibitory effect of BIBN4096BS on cephalic vasodilatation induced by CGRP or transcranial electrical stimulation in the rat//Br. J. Pharmacol. — 2004.—Vol.143(6).—P.697—704.
59. Petersen K.A., Nilsson E., Olesen J. et al. Presence and function of the calcitonin gene-related peptide receptor on rat pial arteries investigated in vitro and in vivo//Cephalalgia. — 2005.—Vol.25(6).—P.424—432.
60. Petersen K.A., Birk S., Lassen L.H. et al. The CGRP-antagonist, BIBN4096BS does not affect cerebral or systemic haemodynamics in healthy volunteers//Cephalalgia. — 2005.—Vol.25(2).—P.139—147.
61. Rudolf K., Eberlein W., Engel W. et al. Development of human calcitonin gene-related peptide (CGRP) receptor antagonists. 1. Potent and selective small molecule CGRP antagonists. 1-[N2-[3,5-dibromo-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxoquinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-l-lysyl]-4-(4-pyridinyl) piperazine: the first CGRP antagonist for clinical trials in acute migraine//J. Med. Chem. — 2005.—Vol.48(19).—P.5921—5931.
62. Saetrum Opgaard O., Hasbak P., de Vries R. et al. Positive inotropy mediated via CGRP receptors in isolated human myocardial trabeculae//Eur. J. Pharmacol. — 2000.—Vol.397(2—3).—P.373—382.
63. Sarchielli P., Alberti A., Codini M. et al. Nitric oxide metabolites, prostaglandins and trigeminal vasoactive peptides in internal jugular vein blood during spontaneous migraine attacks//Cephalalgia. — 2000.—Vol.20.—P.907—918.
64. Sarchielli P., Pini L.A., Coppola F. et al. Endocannabinoids in chronic migraine: CSF findings suggest a system failure//Neuropsychopharmacology. — 2007.—Jun;Vol.32(6).—P.1384—1390.
65. Storer R.J., Akerman S., Goadsby P.J. Calcitonin gene-related peptide (CGRP) modulates nociceptive trigeminovascular transmission in the cat//Br. J. Pharmacol. — 2004.—Vol.142(7).—P.1171—1181.
66. Storer R.J., Akerman S., Goadsby P.J. The tentorial nerves and localization of intracranial pain in man. Calcitonin gene-related peptide (CGRP) modulates nociceptive trigeminovascular transmission in the cat//Br. J. Pharmacol. — 2004.—Aug;Vol.142(7).—P.1171—1181.
67. Strassman A.M., Weissner W., Williams M. et al. Axon diameters and intradural trajectories of the dural innervation in the rat//J. Comp. Neurol. — 2004.—May 31;Vol.473(3).—P.364—376.
68. Tajti J., Uddman R., Moller S. et al. Messenger molecules and receptor mRNA in the human trigeminal ganglion//J. Auton. Nerv. Syst. — 1999.—Vol.76(2—3).—P.176—183.
69. Wallengren J., Ekman R., Sundler F. Occurrence and distribution of neuropeptides in the human skin. An immunocytochemical and immunochemical study on normal skin and blister fluid from inflamed skin//Acta Derm. Venereol. — 1987.—Vol.67(3).—P.185—192.
70. Wimalawansa S.J. Calcitonin gene-related peptide and its receptors: molecular genetics, physiology, pathophysiology, and therapeutic potentials//Endocr. Rev. — 1996.—Vol.17(5).—P.533—585.
71. Zhang Z., Winborn C.S., Marquez de Prado B. et al. Sensitization of calcitonin gene-related peptide receptors by receptor activity-modifying protein-1 in the trigeminal ganglion//J. Neurosci. — 2007.—Vol.27(10).—P.2693—2703.

# ОБОЗРЕНИЕ МАТЕРИАЛОВ XIV КОНГРЕССА МЕЖДУНАРОДНОГО ОБЩЕСТВА ГОЛОВНОЙ БОЛИ, ФИЛАДЕЛЬФИЯ, 10—13 СЕНТЯБРЯ 2009 г.

В.В. Осипова

*Отдел неврологии и клинической нейрофизиологии ММА им. И.М. Сеченова*

**Контакты:** Вера Валентиновна Осипова [osipova\\_v@mail.ru](mailto:osipova_v@mail.ru)  
**Contact:** [Osipova\\_osipova\\_v@mail.ru](mailto:Osipova_osipova_v@mail.ru)

В начале сентября 2009 г. в Филадельфии — первой столице Соединенных Штатов, ныне столице штата Пенсильвания — проходил конгресс Международного общества головной боли. Программа конгресса была насыщенной и охватывала многие важные вопросы диагностики, патофизиологии и лечения как первичных, так и вторичных цефалгий.

Особое внимание было уделено проблеме прогрессирования головной боли: факторам, способствующим хронизации, в первую очередь, лекарственному злоупотреблению, патоморфологическим изменениям серого и белого вещества головного мозга у пациентов с хроническими формами головной боли, новым фармакологическим и немедикаментозным подходам к терапии стойких цефалгических синдромов.

Один из спутниковых симпозиумов был посвящен хронической мигрени. Хроническая мигрень (ХМ) является одной из форм хронической ежедневной головной боли (ХЕГБ); другие 3 формы ХЕГБ включают хроническую головную боль напряжения (ГБН), гемикранию континуа и новую ежедневную (изначально) персистирующую головную боль [НЕПГБ, см. 4-й раздел 2-го издания Международной классификации головных болей (МКГБ-2) «Другие первичные головные боли»]. Подчеркивалось, что каждая из разновидностей ХЕГБ может сопровождаться лекарственным злоупотреблением. Эволюция эпизодической мигрени в хроническую форму отмечается у 2,5% пациентов; трансформация обычно проходит стадию мигрени с частыми приступами. ХМ характеризуется тяжелым течением, значительным снижением качества жизни пациентов, высокой частотой лекарственного злоупотребления и резистентностью к терапии. В настоящее время обсуждается вопрос о пересмотре содержащихся в МКГБ-2 диагностических критериев ХМ и лекарственно индуцированной головной боли в связи с их противоречивостью и неточностью.

В последние годы с помощью методов нейровизуализации у пациентов с ХМ с большой длительностью заболевания получены множественные свидетельства анатомических, нейрохимических и метаболических изменений в структурах головного мозга, входящих в так называемый болевой матрикс, т. е. опосредующих процессы ноцицепции. МРТ в T2-режиме и МР-спектроскопия головного мозга позволили выявить у пациентов с ХМ множественные изменения в виде снижения плотности как серого, так и белого вещества головного мозга, которые можно рассматривать как анатомические корреляты прогрессирования мигрени; степень этих изменений положительно коррелирует с частотой болевых эпизодов. У длительно болеющих пациентов нейровизуализационные изменения чаще всего наблюдаются в зонах, участвующих в модуляции болевых процессов: в передней цингулярной коре, левой средней лобной извилине, инсулярной коре, таламусе, ле-

вой амигдале, среднем мозге — в области околотоводроводного серого вещества (ОСВ).

Выявлено также избыточное накопление свободного железа в некоторых областях мозга, в первую очередь в ОСВ; накопление было тем больше, чем больше длительность приступов. У пациентов с ХМ, сочетающейся с лекарственным злоупотреблением, обнаружено снижение метаболизма в инсуле, таламусе, орбитофронтальной коре, передней цингулярной борозде, а также мозжечке. Методом МР-спектроскопии показано нарушение нейротрансмиссии глутамата в передней цингулярной и инсулярной коре.

Отмечалось, что важной задачей является выявление **факторов прогрессирования мигрени**, к которым относятся: большая частота атак (более 3 приступов в месяц), наличие кожной аллодинии, ожирение, эмоциональный стресс, сонные апноэ, повышенное употребление кофеина, наличие других болевых синдромов и коморбидных нарушений (в первую очередь, депрессии и тревоги). Устранение/предупреждение этих факторов может предотвратить трансформацию мигрени в хроническую форму.

Подчеркивалось, что лечение ХМ по-прежнему остается трудной задачей. Патогенетическими целями лечения ХМ являются улучшение болевой модуляции, в том числе облегчение работы противоболевых механизмов, т. е. повышение пластичности болевых структур, а также восстановление метаболизма мозга. Наиболее эффективным в настоящее время является комплексный подход к пациенту, включающий наряду с обязательной профилактической фармакотерапией такие направления, как воздействие/предотвращение факторов прогрессирования, выявление и лечение коморбидных нарушений, обучение пациентов (включает разъяснение природы заболевания, роли злоупотребления обезболивающими препаратами, формирование реалистичных ожиданий), поведенческая терапия, направленная на изменение стиля жизни, а также достаточный период катарестического наблюдения.

На симпозиуме также были представлены результаты двух рандомизированных исследований эффективности антиконвульсанта топирамата и препарата ботулинического токсина А — онаботулинумтоксина А (исследование PREEMPT) у пациентов с ХМ, резистентной к предшествующему лечению. Оба вида терапии были эффективны у большинства пациентов и оказались сопоставимы по эффективности в отношении уменьшения числа дней с головной болью и с сильной головной болью в месяц, а также повышения качества жизни. Топирамат и онаботулинумтоксин А могут быть рекомендованы как эффективные подходы к лечению ХМ [Silberstein S., Neurology. — 1996. — Vol. 47. — P. 871—875].

Особое внимание на конгрессе было уделено проблеме лекарственного злоупотребления (ЛА) и лекарственно индуцированной головной боли (ЛИГБ). В США пациенты с ЛИГБ составляют 5—10% от числа обращающихся в специализированные центры головной боли. Подчеркивалось, что ЛА может отмечаться при всех формах ХЕГБ и может быть не только следствием длительно существующих болевых синдромов, но и причиной их. В числе наиболее распространенных препаратов, вызывающих ЛА в США, — опиаты, барбитураты и препараты эрготамина, в Европе более существенная роль принадлежит комбинированным анальгетикам и триптанам.

Показано, что с течением времени и увеличением частоты атак у пациентов с ХЕГБ и ЛИГБ отмечаются сенситизация периферических и активация «немых» ноцицепторов тригемино-вазкулярной системы, гиперчувствительность нейронов ядра тройничного нерва, а также недостаточность нисходящих ингибиторных (антиноцицептивных) путей. Нейрохимические корреляты сенситизации — повышение уровня глутамата, субстанции Р, кальцитонин-ген-родственного пептида (КГРП, CGRP), нейрокина А, нейротрофического фактора роста. Эти нейрохимические изменения лежат в основе процессов нейротоксичности и апоптоза. По данным МРТ у пациентов с ЛИГБ отмечается снижение метаболизма в ряде областей мозга: инселе, таламусе, передней цингулярной борозде, теменной доле, орбитофронтальной коре.

В качестве одного из ведущих механизмов формирования ЛИГБ обсуждается феномен гипералгезии, возникающий на фоне длительного приема обезболивающих препаратов, например опиатов. Подавление ингибиторных противоболевых механизмов («ингибирование ингибирования»), прямые возбуждающие эффекты, приводящие к повышению корковой возбудимости и облегчающие «запуск» корковой распространяющейся депрессии, а также активация «молчащих» ноцицепторов обсуждаются в качестве возможных механизмов опиоидной гипералгезии. Важная роль принадлежит также активации NMDA-рецепторов и повышению уровня глутамата. Доказано, что частый прием опиоидов и барбитуратов повышает риск прогрессирования мигрени (даже при кратковременных курсах лечения); потенциал триптанов и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) как факторов прогрессирования не столь велик.

Сведения о **перспективах лечения ХМ и ЛИГБ** противоречивы. По данным одних авторов, положительная динамика отмечалась у 72% пациентов с ХМ (через 3 мес профилактической терапии) и у 87% (спустя 2 года после установления диагноза и начала терапии). По другим данным, 55% больных с ХМ и ЛА остаются резистентными к любым лечебным подходам, включая дезинтоксикационные меры.

Основным подходом к лечению ЛИГБ является отмена препарата(ов) злоупотребления и раннее назначение профилактического лечения. Подчеркивается, что только отмена «виновного» препарата без одновременного назначения курсового лечения плохо переносится пациентами и является менее эффективной, чем сочетание этих подходов. Курсовое лечение, которое должно иметь достаточную продолжительность (от 6 до 12 мес), включает традиционные средства, используемые для превентивного лечения мигрени: антидепрессанты трициклические и из группы СИОЗС, миорелаксанты (тизанидин), антиконвульсанты (габапентин, топирамат), препараты ботулинического токсина типа А (онаботулинумтоксин А, данные исследования PREEMT). Важная

роль принадлежит дезинтоксикации, которая должна начинаться одновременно с профилактическим лечением. Для дезинтоксикации могут использоваться эрготамин, нейролептики (дроперидол), кортикостероиды, вальпроат, магния, кеторолак, пропифол, амитриптилин. Как уже отмечалось выше, другие направления ведения пациентов с ЛИГБ схожи с таковыми у пациентов с ХМ и включают поведенческую терапию, изменение стиля жизни, выявление и лечение коморбидных нарушений, устранение факторов, способствующих прогрессированию мигрени.

На конгрессе получила развитие **теория корковой распространяющейся депрессии (КРД)**. Известно, что КРД является патофизиологическим субстратом ауры, предшествующей мигренозному приступу, и, по существу, представляет собой процесс деполяризации с последующей олигемией, захватывающий затылочную кору и продвигающийся во фронтальном направлении. В исследованиях на крысах показано, что ишемия, возникающая при КРД, как правило, очень мала и не достигает степени, при которой наступает повреждение мозговой ткани. Однако ответом на КРД при мигрени является активация менингеальных ноцицепторов, что обуславливает болевую фазу приступа. Подчеркивалось, что КРД не является исключительным признаком мигрени с аурой, а представляет собой естественную реакцию мозговой коры на различные виды повреждающих воздействий. КРД была зарегистрирована у животных во время моделирования в условиях эксперимента (например, путем введения микроэмболов) различных патологических состояний, таких как травма, инсульт, субарахноидальное кровоизлияние. Основными процессами, сопровождающими КРД при этих нарушениях, являются гипоксия, ишемия, снижение метаболизма коры, а также выделение возбуждающих медиаторов, в первую очередь глутамата. Условно можно выделить 4 вида мозгового стресса: метаболический, оксидантный, эксайтотоксический и сосудистый, причем два и более из них могут сочетаться между собой [Moskowitz, 2009].

Одно из сообщений было посвящено **мигрени и эпилепсии**, коморбидная связь между которыми считается установленной. От 3 до 6% больных мигренью имеют те или иные эпилептические синдромы. Мигрень и эпилепсия имеют как минимум три общих свойства. Во-первых, провоцирующие факторы приступов: эмоциональный стресс, яркий, мерцающий или вспышкающий свет, недостаточная продолжительность (депривация) ночного сна, гормональные изменения. Во-вторых, общность патогенетических механизмов в рамках концепции «пароксизмального мозга» — повышенная возбудимость корковых нейронов. В-третьих, единые подходы к терапии: антиконвульсанты эффективны как у пациентов с эпилепсией, так при мигрени с частыми приступами. Наиболее эффективными препаратами являются антиконвульсанты смешанного действия — оказывающие влияние как на кальциевые и натриевые каналы, так и на ГАМК-рецепторы: вальпроат, топирамат, габапентин, в меньшей степени леветирацетам. В последнее время показано, что антагонисты NMDA-рецепторов (например, препараты магнесии и мексентин) могут быть эффективны в профилактическом лечении мигрени, за счет их способности блокировать КРД и снижать возбудимость нервных волокон [Charles et al., 2008].

В двух сообщениях обсуждались клинические проявления и возможные механизмы обратимого церебрального вазоконстрикторного синдрома (ОЦВС; Reversible Cerebral

Vasoconstriction Syndrome — RCVS) [Liao. Cephalalgia, 2003; Chen et al. Cephalalgia, 2006]. Известны несколько клинических форм ОЦВС, среди которых синдром Колла—Флеминга, доброкачественная ангиопатия ЦНС (см. раздел 6.7.3 МКГБ-2), послеродовая ангиопатия и др. Анатомическим субстратом этого синдрома, видимым при транскраниальной доплерографии (ТДГ) и МР-ангиографии, является мультифокальная сегментарная вазоконстрикция мозговых артерий, а также изменение скоростей кровотока, соответствующее очагам вазоконстрикции. Это множественное сужение сосудов может повторяться несколько раз, в большинстве случаев является полностью обратимым и не сопровождается осложнениями.

Ведущим клиническим проявлением ОЦВС являются повторяющиеся эпизоды громоподобной головной боли (ГрГБ). Было представлено клиническое описание женщины 43 лет с повторными эпизодами ГрГБ после холодного душа или купания в холодной воде, у которой при МРТ были зафиксированы обратимые множественные сужения в нескольких мозговых артериях. В других описаниях триггерами ГрГБ были интенсивные физические нагрузки, секс и занятия танцами.

Диагноз ОЦВС следует предполагать при наличии повторяющихся эпизодов ГрГБ и характерной картины мультифокальной сегментарной вазоконстрикции при ТДГ или МРТ; ликвор при этом не изменен. Таким образом, диагностика ОЦВС должна включать КТ, люмбальную пункцию (ЛП), ЭКГ, ТДГ, МРТ Flair+T2-режимы, по возможности ангиографию и ЭКГ (для исключения кардиогенных эмболий). Видимая картина множественного сегментарного вазоспазма в большинстве случаев разрешается в течение 3 мес наблюдения. Исследователи, описавшие несколько случаев ОЦВС с ведущим клиническим проявлением в виде ГрГБ, полагают, что в случае обнаружения характерной ТДГ-картины следует поставить диагноз «Доброкачественная ангиопатия ЦНС» (раздел 6.7.3 МКГБ-2); при отсутствии — диагноз «Первичная громоподобная головная боль» (раздел 4.6 МКГБ-2). Алгоритм диагностики может быть представлен следующим образом: при единичном эпизоде ГрГБ необходимо проведение люмбальной пункции и КТ, при повторных эпизодах диагностика включает МРТ, МР-венографию и ТДГ. При выявлении типичной картины множественного сегментарного вазоспазма может быть выставлен диагноз «ОЦВС».

Препаратами выбора для лечения ОЦВС и повторяющихся эпизодов ГрГБ являются блокаторы кальциевых каналов (нимодипин, верапамил) [Liao. Cephalalgia, 2003]. Меньшим эффектом обладают НПВП и кортикостероиды. Пациентам с клинической картиной ОЦВС противопоказаны триптаны и препараты эрготамина.

По данным немногочисленных опубликованных наблюдений, около 40% случаев ОЦВС имеют первичную (доброкачественную) природу, полностью обратимы и не сопровождаются осложнениями. Однако более чем у 60% ОЦВС имеет симптоматический характер, например вследствие родов, расслоения артерий, приема вазоконстрикторов. Осложнения ОЦВС включают субарахноидальное или внутричерепное кровоизлияние, малые корковые геморрагии, ТИА, эпилептические припадки, редко инсульты и летальный исход.

В нескольких сообщениях более подробно обсуждалась **громоподобная головная боль** [Pascual et al., 1996; Wang, 2000; Chen et al., 2009; Calabrese et al., 2007]. Известно, что

ГрГБ может быть первичной и вторичной — признаком сосудистых повреждений головного мозга. Элементы ГрГБ могут наблюдаться при кашле, физической и сексуальной нагрузке, сильном охлаждении (холодный душ). Предполагают, что механизмы ГрГБ, возникающей на фоне этих нагрузок, могут включать повышение венозного, артериального и/или внутричерепного давления, вазоспазм, а также дисфункцию венозных клапанов внутренней яремной вены. Как отмечалось выше, повторные эпизоды ГрГБ без неврологических проявлений могут быть признаком ОЦВС. Триггерами приступов ГрГБ при ОЦВС могут быть секс, холодный душ, кашель, чиханье, смех.

По данным разных авторов, вторичная ГрГБ наблюдается в 17—65% случаев. В исследовании французских авторов симптоматическую ГрГБ имели 54% наблюдаемых пациентов, причем у подавляющего большинства (44%) выявлены сосудистые, а у 10% — несосудистые причины головной боли. Основные причины симптоматической ГрГБ: кровоизлияние (5—10%), расслоение артерий (5%), тромбоз венозных синусов (3%). В числе других причин ГрГБ можно назвать височный артериит, апоплексию гипофиза, менингит, синусит, менингоэнцефалит. Одной из наиболее частых причин симптоматической ГрГБ является субарахноидальное кровоизлияние (САК), поэтому при возникновении у пациента первого эпизода ГрГБ основная задача — не пропустить серьезную патологию.

Основными (наиболее информативными) методами обследования при ГрГБ являются ЛП и КТ головного мозга без контрастирования. Диагноз «Первичная ГрГБ» может быть поставлен только после исключения других причин, в том числе и ОЦВС.

В последнее время в мире все более широкое применение при хронических болевых синдромах получает **метод нейростимуляции мозговых структур** (Schoenen). Так, у нескольких пациентов с хронической пучковой головной болью, резистентной к медикаментозной терапии, эффективным было хирургическое лечение — нейростимуляция затылочного нерва и таламуса: отмечалась частичная или полная ремиссия. Получены первые свидетельства эффективности нейростимуляции крылонебного ганглия у пациентов с резистентными формами ХМ. Предполагают, что терапевтический эффект нейростимуляции обусловлен модулирующим влиянием на подкорковые структуры и болевой матрикс. Показано, что после нейростимуляции отмечается нормализация (снижение) повышенного метаболизма ряда мозговых структур, например таламуса, передней цингулярной коры и ядра тройничного нерва. Широкое применение метода ограничивается технической сложностью операции и высоким риском осложнений. Возможная роль нейроваскулярного конфликта в формировании хронических форм тригеминальных вегетативных цефалгий на конгрессе не обсуждалась.

Среди **новых подходов к лечению мигрени** заслуживает внимания перспектива применения антагонистов КГРП (один из первых представителей этой группы — препарат олсегепант). Показано, что введение олсегепанта в ОСВ криз вызывало ингибирование болевой трансмиссии в тригеминально-васкулярной системе. Установлено также, что эффективность некоторых антиконвульсантов (тонаберсат, вальпроат) обусловлена их способностью подавлять КРД и, тем самым, предотвращать приступ мигрени. Механизм действия и эффективности антиконвульсантов при мигрени требует более тщательного изучения.